

progrès en

pédiatrie

39

Gastroentérologie pédiatrique

Coordonnateurs

Frédéric Gottrand

Dominique Turck



Gastroentérologie pédiatrique

Coordonnateurs

Frédéric Gottrand

Dominique Turck

La gastroentérologie pédiatrique est née dans les années 1970. Elle a bénéficié du progrès des connaissances physiopathologiques, des avancées technologiques, en particulier dans le domaine de l'endoscopie, et des innovations thérapeutiques pour devenir une spécialité pédiatrique majeure. Son champ d'activité couvre une part importante des symptômes et maladies courantes de l'enfant (vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, etc.), mais concerne aussi des maladies rares.

L'accélération des connaissances a bouleversé le diagnostic, le profil évolutif, le pronostic et le traitement de nombreuses pathologies digestives de l'enfant. A titre d'exemple, on peut citer l'émergence de l'œsophagite à éosinophiles, les nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque, le démembrement des diarrhées graves néonatales grâce à la génétique, les biothérapies pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la vidéo-capsule, l'endoscopie interventionnelle, etc.

Cet ouvrage s'adresse à tous les médecins en formation ou confirmés s'occupant d'enfants. Il actualise les connaissances les plus récentes de la spécialité, et intègre les recommandations des sociétés savantes et des agences françaises et européennes.

Les deux coordonnateurs ont fait appel aux meilleurs spécialistes francophones qui se sont associés à des chirurgiens, pédiatres, puéricultrices et stomathérapeutes pour couvrir de la façon la plus large et la plus complète possible le champ des maladies digestives de l'enfant.



Gastroentérologie pédiatrique

Photo de couverture : © ASTIER / BSIP

Légende : reportage au service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, GHICL, Lille.
Allergie alimentaire chez l'enfant (intolérance aux produits lactés). Auscultation du nourrisson par le pédiatre.

DOIN EDITEURS

Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited

34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT11 2LA
Grande Bretagne
Tél. : +44 181 947 27 77

© John Libbey Eurotext, Paris, 2016

ISBN 978-2-7040-1483-5
ISSN 0298-4482

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957 - art. 40 et 41 et Code pénal art. 425).

Toutefois, des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris, auquel l'éditeur a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

progrès en

pédiatrie

collection publiée sous la direction du Dr Manuel Schiff

39

Gastroentérologie pédiatrique

Coordonnateurs

F. Gottrand, D. Turck

doin

- 1 Génétique**
Coordinateurs : S. Lyonnet, A. Munnich
- 2 Prise en charge des soins à domicile dans les maladies chroniques de l'enfant**
Coordinateurs : J.-P. Dommergues, G. Lenoir (épuisé)
- 3 Maladies neuromusculaires**
Coordinateur : A. Barois
- 4 Infectiologie pédiatrique**
Coordinateurs : D. Floret, M. Rodière (épuisé)
- 5 Puberté et croissance**
Coordinateur : P. Bougnères
- 6 Neuropédiatrie**
Coordinateurs : P. Evrard, M. Tardieu
- 7 Le poumon du nouveau-né**
Coordinateurs : M. Dehan, J.-L. Micheli
- 8 Pédiatrie hospitalière**
Coordinateur : F. Douchain
- 9 Problèmes courants d'orthopédie infantile**
Coordinateur : R. Seringe
- 10 Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent**
Coordinateur : D. Bailly
- 11 Les malformations de l'appareil urinaire**
Coordinateurs : P. Cochat, Y. Aigrain
- 12 Pneumologie pédiatrique**
Coordinateur : J. de Blic
- 13 Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique**
Coordinateurs : O. Goulet, M. Vidailhet
- 14 Neurologie périnatale**
Coordinateurs : S. Marret, V. Zupan Simunek
- 15 Réanimation pédiatrique**
Coordinateurs : J. Laugier, F. Beaufrils
- 16 Médecine fœtale et diagnostic prénatal**
Coordinateurs : Y. Dumez, A. Benachi
- 17 Pédiatrie sociale ou l'enfant dans son environnement**
Coordinateurs : M. Roussey, O. Kremp
- 18 Endocrinologie périnatale**
Coordinateur : J.-M. Limal
- 19 Pédopsychiatrie de liaison Vers une collaboration entre pédiatres et psychiatres**
Coordinateur : D. Bailly
- 20 Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie**
Coordinateurs : D. Lacombe, S. Lyonnet, M.-L. Briard
- 21 Handicaps de l'enfant**
Coordinateurs : B. Chabrol, J. Haddad
- 22 Dermatologie pédiatrique**
Coordinateurs : G. Lorette, J.-P. Lacour
- 23 Vaccinologie**
Coordinateur : J. Gaudelus
- 24 Les jumeaux et leur pédiatre**
Coordinateurs : M. Dehan, D. Lacombe
- 25 Réanimation pédiatrique 2^e édition**
Coordinateurs : S. Dauger, S. Leteurtre, F. Beaufrils
- 26 Corticothérapie chez l'enfant**
Coordinateurs : J.-P. Dommergues, M. Chalumeau
- 27 Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant**
Coordinateurs : F. Lacaille, A. Lachaux
- 28 Pédiatrie sociale ou l'enfant dans son environnement tome 2**
Coordinateurs : O. Kremp, M. Roussey
- 29 Maladies métaboliques héréditaires**
Coordinateurs : B. Chabrol, P. de Lonlay
- 30 Néphrologie pédiatrique**
Coordinateurs : P. Cochat, E. Bérard
- 31 Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente**
Coordinateurs : C. Bouvattier, E. Thibaud
- 32 Pédiatrie tropicale et des voyages**
Coordinateurs : P. Imbert, P. Minodier
- 33 Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique**
Coordinateurs : O. Goulet, M. Vidailhet, D. Turck
- 34 Maladies inflammatoires en pédiatrie**
Coordinateurs : B. Bader-Meunier, C. Bodemer
- 35 Syndromes dysmorphiques**
Coordinateurs : D. Lacombe, N. Philip
- 36 Addictions chez l'enfant et l'adolescent**
Coordinateurs : G. Picherot, C. Stheneur
- 37 Pédiatrie ambulatoire**
Coordinatrices : V. Desvignes, E. Martin-Lebrun
- 38 Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant**
Coordinatrices : J. Bacchetta, A. Linglart

directeur de collection

M. Schiff (Hôpital Robert Debré, Paris)

coordonnateurs

F. Gottrand, D. Turck

ont contribué à cet ouvrage

M. Abély
F. Auber
M. Bellaïche
N. Boige
A. Bonnard
M. Bonnevalle
P. Bontems
D. Caldari
J.-P. Chouraqui
V. Colomb
A. Dabadie
B. Dubern
C. Dupont
V. Duval
C. Faure
J.-L. Giniès

F. Gottrand
O. Goulet
C. Gower-Rousseau
D. Guimber
J.-P. Hugot
S. Irtan
P. Jantchou
C. Jung
A. Lachaux
T. Lamireau
E. Mas
L. Michaud
A. Mosca
O. Mouterde
A. Munck
J.-P. Olives

D. Orbach
N. Peretti
A. Perry
H. Piloquet
G. Podevin
P. Roy
J. Salomon
J. Sarles
R. Sfeir
P. Tounian
D. Turck
Y. Vandenplas
S. Vercleyen
J. Viala

Liste des auteurs

Michel Abély	Service de pédiatrie CHU de Reims, American Memorial Hospital 47, rue Cognacq Jay 51092 Reims cedex
Frédéric Auber	Service de chirurgie pédiatrique CHU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz 3, boulevard Fleming 25030 Besançon cedex
Marc Bellaïche	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris
Nathalie Boige	Service de pédiatrie Hôpital Privé d'Antony 1, rue Velpeau 92166 Antony cedex
Arnaud Bonnard	Service de chirurgie pédiatrique Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris
Michel Bonnevalle	Pôle enfant, Clinique de chirurgie enfant CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Patrick Bontems	Département de gastroentérologie-hépatologie pédiatrique Hôpital Universitaire des enfants Reine Fabiola Université Libre de Bruxelles Avenue Crocq 15 1020 Bruxelles, Belgique
Dominique Caldari	Clinique médicale pédiatrique CHU de Nantes, Hôpital Mère-Enfant 7, quai Moncousu 44093 Nantes cedex 1
Jean-Pierre Chouraqui	Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique CHU de Grenoble, Hôpital Couple-Enfant 38043 Grenoble cedex 9

Virginie Colomb	Association Vaincre la Mucoviscidose 181, rue de Tolbiac 75013 Paris
Alain Dabadie	Service de pédiatrie Hôpital Sud 16, boulevard de Bulgarie 35203 Rennes cedex
Béatrice Dubern	Service de gastroentérologie et nutrition pédiatrique Hôpital Armand Trousseau 26, avenue du Dr Arnold-Netter 75012 Paris
Christophe Dupont	Service de gastroentérologie pédiatrique ambulatoire, allergie alimentaire et explorations fonctionnelles digestives Hôpital Necker-Enfants malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Virginie Duval	Département de pédiatrie, Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Christophe Faure	Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique CHU Sainte-Justine, Université de Montréal 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine Montréal, QC H3T1C5 Canada
Jean-Louis Giniès	Fédération de Pédiatrie CHU d'Angers 4, rue Larrey 49933 Angers cedex 9
Frédéric Gottrand	Pôle enfant, Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Olivier Goulet	Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique Hôpital Necker-Enfants malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Corinne Gower-Rousseau	Service de santé publique, d'épidémiologie et d'économie de la santé Registre Epimad-Maison Régionale de la Recherche Rue du Professeur Laguesse LIRIC Inserm 995, Faculté de Médecine CHRU Lille Place Verdun 59045 Lille cedex
Dominique Guimber	Pôle enfant, Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex

Jean-Pierre Hugot	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris
Sabine Irtan	Service de chirurgie pédiatrique Hôpital Trousseau 26, avenue du Dr Arnold-Netter 75012 Paris
Prévost Jantchou	Service de gastroentérologie pédiatrique Hôpital Sainte-Justine 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine Montréal, QC H3T1C5 Canada
Camille Jung	Service de pédiatrie Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40, avenue de Verdun 94000 Créteil
Alain Lachaux	Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique CHU de Lyon, Hôpital Femme Mère-Enfant 59, boulevard Pinel 69677 Bron
Thierry Lamireau	Service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques Hôpital des Enfants Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex
Emmanuel Mas	Unité de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie CHU Toulouse, Hôpital des Enfants 330, avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse cedex 9
Laurent Michaud	Pôle enfant, Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Alexis Mosca	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris
Olivier Mouterde	Unité d'hépto-gastroentérologie et nutrition pédiatrique CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle 1, rue de Germont 76031 Rouen cedex
Anne Munck	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris

Jean-Pierre Olives	Unité de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie CHU Toulouse, Hôpital des Enfants 330, avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse cedex 9
Daniel Orbach	Département de pédiatrie, adolescents et jeunes adultes Service d'oncologie pédiatrique Institut Curie 26, rue d'Ulm 75005 Paris
Noël Peretti	Unité de nutrition pédiatrique CHU de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant 59, boulevard Pinel 69677 Bron cedex
Ariane Perry	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris
Hugues Piloquet	Pôle Mère-Enfant CHU de Nantes 9, quai Moncousu 44093 Nantes
Guillaume Podevin	Pôle Femme-Mère-Enfant, Unité de chirurgie pédiatrique CHU d'Angers 4, rue Larrey 49933 Angers cedex 9
Pascale Roy	Cabinet de gastroentérologie pédiatrique 51, rue Waldeck Rousseau 69006 Lyon
Julie Salomon	Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique Hôpital Necker-Enfants malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Jacques Sarles	Service de pédiatrie multidisciplinaire Hôpital d'Enfants de la Timone 264, rue Saint-Pierre 13385 Marseille cedex 05
Rony Sfeir	Clinique de chirurgie pédiatrique CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Patrick Tounian	Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques Hôpital Trousseau 26, avenue du Dr Arnold-Netter 75012 Paris



Dominique Turck	Pôle enfant, Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Yvan Vandenplas	Service de pédiatrie UZ Brussel Vrije Universiteit Brussel Avenue du Laarbeek 101 1090 Jette Bruxelles, Belgique
Sophie Vercleyen	Pôle enfant, Clinique de chirurgie enfant CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex
Jérôme Viala	Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant Hôpital Robert-Debré 48, boulevard Sérurier 75019 Paris

Table des matières

Préface	XIX
Chapitre 1	
Développement des fonctions digestives : digestion et absorption, motricité, immunité et microbiote	
<i>Jérôme Viala, Alexis Mosca</i>	
Développement de l'estomac	1
Intestin	2
Développement du pancréas	5
Immunité digestive.....	7
Microbiote	10
Chapitre 2	
Reflux gastro-œsophagien	
<i>Frédéric Gottrand, Yvan Vandenplas</i>	
Physiopathologie	14
Épidémiologie, histoire naturelle	15
Diagnostic positif, examens complémentaires.....	17
Diagnostic différentiel.....	19
Traitement du RGO.....	19
Œsophage de Barrett, adénocarcinome œsophagien.....	22
Chapitre 3	
Allergie alimentaire - Œsophagite à éosinophiles	
<i>Christophe Dupont, Alain Lachaux</i>	
Allergie alimentaire.....	25
Œsophagite à éosinophiles.....	36
Chapitre 4	
Pathologies congénitales et malformations de l'œsophage (achalasie incluse)	
<i>Laurent Michaud, Frédéric Gottrand</i>	
Atrésie de l'œsophage.....	44
Fistule œsotrachéale isolée.....	48
Sténose congénitale de l'œsophage.....	49

Duplication de l'œsophage	50
<i>Inlet patch</i>	50
Achalasie de l'œsophage.....	51
Autres malformations œsophagiennes : bronche œsophagienne, diverticule.....	53

Chapitre 5

Ingestion de corps étrangers et de substances caustiques

Laurent Michaud, Jean-Pierre Olives, Emmanuel Mas

Ingestion de corps étrangers	56
Ingestion de substances caustiques	60

Chapitre 6

Gastrites, duodénites, ulcères gastriques et duodénaux

Patrick Bontems, Frédéric Gottrand

Gastrites.....	68
Duodénites	76
Érosions et ulcérations gastriques et duodénales.....	76

Chapitre 7

Anomalies congénitales de la digestion et de l'absorption intestinales

Emmanuel Mas, Noël Peretti

Anomalies congénitales de l'absorption des sucres	80
Anomalies congénitales de la digestion et de l'absorption intestinale des protéines	83
Anomalies congénitales de l'absorption entérocytaire des lipides.....	86
Anomalies congénitales de l'absorption des ions	90

Chapitre 8

Entéropathies congénitales à révélation néonatale

Olivier Goulet, Julie Salomon

Atrophie microvillositaire	94
Dysplasie épithéliale intestinale ou <i>congenital tufting enteropathy</i>	97
Diarrhée syndromique ou syndrome trico-hépat-entérique.....	100
Entéropathies immunes et auto-immunes.....	101
Autres entéropathies à révélation néonatale ou précoce.....	103
Déficit en neurogénine-3 (<i>enteric anendocrinosis</i>) (OMIM.610370)	103

Chapitre 9

Diarrhées aiguës

Dominique Turck

Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë.....	107
Réhydratation orale	108
Réalimentation précoce	110
Traitement médicamenteux.....	111

Chapitre 10

Maladie cœliaque

Thierry Lamireau, Jean-Pierre Olives

Physiopathologie	119
Épidémiologie	120
Clinique : le nouveau visage de la maladie cœliaque	120
Diagnostic	121
Spectre de la maladie cœliaque	123
Dépistage : vers un dépistage ciblé de la maladie cœliaque	124
Traitement : le régime sans gluten	125
Perspectives thérapeutiques	126

Chapitre 11

Diarrhées chroniques

Jean-Pierre Chouraqui, Patrick Tounian, Dominique Caldari

Diarrhées fonctionnelles	129
Entéropathie exsudative	132
Parasitoses intestinales autochtones	137
Déficits immunitaires	139

Chapitre 12

Purpura rhumatoïde

Jean-Louis Giniès

Physiopathologie	145
Manifestations extradigestives	146
Manifestations digestives	146
Anatomopathologie	146
Manifestations cliniques	146
Imagerie	148
Prise en charge	148

Chapitre 13

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dominique Turck, Corinne Gower-Rousseau, Alain Dabadie

Épidémiologie des MICI	152
Facteurs de risque des MICI	153
Présentations, aspects diagnostiques : clinique, biologie, endoscopie, imagerie	156
Critères diagnostiques, classifications	161
Activité, évolution, facteurs pronostiques	163
Évolution des symptômes extradigestifs au cours des MICI	166
Retentissement nutritionnel, croissance staturale, développement pubertaire, taille définitive, devenir à l'âge adulte	167
Éducation thérapeutique, transition à l'âge adulte	169
Traitement de la maladie de Crohn	169
Traitement de la rectocolite hémorragique	173

Chapitre 14

Désordres fonctionnels gastro-intestinaux

Christophe Faure

Définition	180
Épidémiologie	180
Étiologie-Physiopathologie	181
Présentation clinique	183
Prise en charge	184
Évolution à long terme	185

Chapitre 15

Hémorragies digestives hautes et basses

Dominique Turck, Prévost Jantchou

Hémorragies digestives hautes	189
Hémorragies digestives basses	194

Chapitre 16

Urgences chirurgicales : appendicite, invagination, diverticule de Meckel, méésentère commun

Arnaud Bonnard

Appendicite	208
Invagination intestinale aiguë	210
Volvulus sur malrotation	213
Diverticule de Meckel	213

Chapitre 17

Anomalies congénitales de l'intestin et de la paroi abdominale

Frédéric Auber, Rony Sfeir

Anomalies congénitales de l'intestin	217
Laparoschisis et omphalocèle	221

Chapitre 18

Mucoviscidose

Michel Abély

Physiopathologie de l'atteinte digestive	228
Atteinte pancréatique	229
Reflux gastro-œsophagien	235
Obstruction intestinale	236
Constipation	237
Prolapsus rectal	237
Appendicite aiguë	237
Mucocèle appendiculaire	238
Invagination intestinale aiguë	238
Autres atteintes digestives	238

Chapitre 19

Autres insuffisances pancréatiques exocrines

Hugues Piloquet

Insuffisance pancréatique exocrine	241
Lipomatoses pancréatiques – Syndromes congénitaux.....	243
Atrophie fibreuse du pancréas – Syndrome de Pearson.....	244
Autres syndromes congénitaux.....	244
Insuffisances pancréatiques exocrines post-chirurgicales.....	245

Chapitre 20

Pancréatites aiguës et chroniques

Jacques Sarles

Définitions, concepts et classifications	247
Pancréatites aiguës	248
Pancréatites chroniques	250
Pancréatites auto-immunes	252

Chapitre 21

Polypes et polyposes

Jérôme Viala, Anne Munck

Polype juvénile isolé.....	254
Polypose adénomateuse familiale.....	256
Syndrome de Peutz-Jeghers	259
Polypose juvénile.....	261
Polyposes liées à <i>PTEN</i>	262
Autres polyposes hamartomateuses.....	263

Chapitre 22

Constipation et encoprésie

Pascale Roy, Nathalie Boige, Olivier Mouterde

Définition	267
Anatomie – Physiologie.....	267
Clinique	270
Examens complémentaires	273
Traitement de la constipation fonctionnelle.....	274
Devenir à long terme.....	277
Encoprésie	277

Chapitre 23

Maladie de Hirschsprung et pseudo-obstructions intestinales chroniques

Guillaume Podevin, Ariane Perry, Marc Bellaïche, Jean-Pierre Hugot

Maladie de Hirschsprung	282
Pseudo-obstructions intestinales chroniques	287

Chapitre 24

Proctologie pédiatrique

Marc Bellaïche, Alexis Mosca, Camille Jung

Examen proctologique.....	293
Lésions élémentaires	293
Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn	297
Maltraitance sexuelle	299

Chapitre 25

Endoscopie digestive diagnostique et thérapeutique

Laurent Michaud, Jérôme Viala

Endoscopes	303
Désinfection des endoscopes.....	306
Conditions de l'examen	307
Endoscopie diagnostique	307
Endoscopie thérapeutique.....	312

Chapitre 26

Stomies digestives

Michel Bonnevalle, Sophie Vercleyen

Indications des entérostomies	320
Localisation des stomies.....	321
Description et techniques de réalisation des différents types d'entérostomies.....	321
Complications des entérostomies	322
Surveillance	324
Choix de l'appareillage.....	324
Soins d'hygiène d'une stomie digestive	325
Mesures diététiques	326

Chapitre 27

Nutrition entérale

Béatrice Dubern, Dominique Guimber

Produits de nutrition entérale et modes d'administration.....	328
Dispositifs médicaux et voies d'administration	330
Surveillance de la nutrition entérale	331
Gestion des médicaments	331
Complications	332
Indications	333
Mise en route d'une nutrition entérale à domicile	335

Chapitre 28

Nutrition parentérale

Virginie Colomb, Virginie Duval

Indications	337
Aspects techniques	337
Règles de prescription d'un mélange nutritif parentéral.....	338

Prescription et surveillance de la NP chez l'enfant très dénutri	340
Prescription, fabrication et administration d'un mélange de NP	341
Complications	342
Nutrition parentérale prolongée	346

Chapitre. 29

Tumeurs digestives

Daniel Orbach, Sabine Irtan

Tumeurs intestinales	349
Tumeurs pancréatiques	352
Tumeurs œsophagiennes	353
Tumeurs gastriques	354
Tumeurs coliques (hors polypes)	354
Tumeurs péritonéales : tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes et mésothéliome	354

Chapitre. 30

Orientation diagnostique devant des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée chronique

Olivier Mouterde

Orientation diagnostique devant des vomissements	357
Douleurs abdominales chroniques	361
Diarrhées chroniques	363

Préface

Parce qu'elle est une des causes les plus fréquentes en consultation de pédiatrie, la pathologie gastro-intestinale mérite des mises à jour régulières, justifiées par l'étendue de son spectre symptomatique, la variabilité des cours évolutifs de ses entités, enfin les progrès réalisés dans la compréhension de leurs causes.

Reconnaître le plus simple, le plus banal : vomissements, douleurs abdominales ; aussi bien que le plus compliqué : pseudo-obstructions intestinales chroniques, diarrhées graves néonatales... Savoir organiser les explorations fonctionnelles adéquates, de l'ASP à la capsule ingérée, mettre en route le traitement adapté, du régime d'exclusion, à la nutrition parentérale centrale ou à l'immunosuppression la plus récente, impose de dominer parfaitement un ensemble considérable de données cliniques, physiologiques, immunologiques, bactériologiques, génétiques...

Rassembler ces informations plus de dix ans après la dernière parution dans ce domaine est bienvenu. Rendre aisément accessible ces progrès suppose une connaissance approfondie de cette branche de la pédiatrie. Pour gagner ce pari, deux personnalités de la gastroentérologie et nutrition pédiatrique : Dominique Turck et Frédéric Gottrand.

Dominique Turck est chef du service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique du CHRU de Lille, à l'Hôpital Jeanne de Flandre. Reconnu par ses pairs, ses responsabilités témoignent de sa place importante tant dans la recherche que la clinique : coordinateur du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et chairman du Panel Nutrition de l'EFSA (*European Food Safety Authority*). Frédéric Gottrand, PUPH dans le service de Dominique Turck est responsable de l'équipe « Modulations nutritionnelles de l'inflammation et de l'infection » dans l'unité Inserm U995, membre du Comité de gastroentérologie de l'ESPGHAN, et a été président du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique. Tous deux élèves brillants du Professeur Jean-Pierre Farriaux, ils participent également aux travaux de dépistage des maladies pédiatriques ainsi qu'au bon fonctionnement du Centre de ressources et de compétence (CRCM) pédiatrique concernant la mucoviscidose. Ils ont su s'entourer d'auteurs chevronnés, reconnus pour leur compétence dans le domaine traité. Ces auteurs ont eu à cœur de rendre accessible ces données à tous les médecins concernés, du généraliste au pédiatre en ville et au spécialiste hospitalier.

De fait, les informations sont précises, clairement introduites en tête de chapitre, bien référencées, tenant compte des progrès les plus récents, en particulier en génétique. En outre, ces dix dernières années ont vu progresser la compréhension des troubles fonctionnels digestifs (vomissements, constipation, encoprésie, douleurs abdominales...). Bien rapportés, ces éclaircissements ne peuvent qu'aider les pédiatres à la prise en charge souvent frustrante de ces symptômes. Les auteurs ont fait référence chaque fois que cela a été utile aux recommandations des sociétés savantes (SFP, ESPGHAN), ou des agences nationales ou européennes.

Ainsi, le défi que représente ce nouvel ouvrage a été pleinement relevé.

Professeur Jean Navarro

Professeur Jacques Schmitz

Développement des fonctions digestives : digestion et absorption, motricité, immunité et microbiote

Jérôme Viala, Alexis Mosca

Points essentiels

- Le tube digestif est constitué par plusieurs organes successifs dont les fonctions principales sont de digérer et d'absorber les aliments. Ses différents épithéliums dérivent d'une même origine endodermique initiale bien qu'ils aient des fonctions très différentes.
- Le développement du tube digestif est régulé par des réseaux moléculaires intégrés et complexes. Plusieurs vagues successives de morphogènes, régulateurs transcriptionnels, puis de cascades de transduction sont nécessaires aux trois étapes de prolifération, migration et différenciation des différentes cellules de chaque organe.
- À la naissance, le tube digestif humain apparaît plus mature et fonctionnel que celui des animaux du fait de la longueur de la gestation.
- La maturation de ses fonctions immunitaires et digestives se poursuit après la naissance, en interaction avec le milieu extérieur, notamment le microbiote et les aliments.
- Des anomalies de développement du tube digestif expliquent de nombreuses pathologies pédiatriques, malformatives mais aussi dysimmunitaires. La connaissance des processus moléculaires impliqués pourrait améliorer leur compréhension et leur traitement.

Dans la situation d'immaturité globale (surtout neurologique) du nouveau-né humain par rapport aux autres espèces, il est surprenant

que l'intestin humain soit plus mature à la naissance que celui des animaux. Certaines fonctions intestinales, matures à la naissance chez l'Homme, ne commencent à se développer qu'en période post-natale chez l'animal.

L'ensemble du tube digestif passe par trois phases de développement : la morphogenèse avec prolifération cellulaire, la différenciation et la maturation fonctionnelle. Les phénomènes de régulation de ces différentes phases sont extrêmement complexes et restent imparfaitement compris à ce jour. Ces réseaux intégrés et interconnectés permettent les mises en place spatiale, temporelle et fonctionnelle d'une multitude de cellules à la fois différentes et interdépendantes.

Développement de l'estomac

Différenciation cellulaire

La muqueuse gastrique est composée de quatre types cellulaires, les cellules pariétales responsables de la production d'acide, les cellules *enterochromaffin-like* (ECL) productrices de l'histamine, les cellules G de la gastrine et les cellules D de la somatostatine. Toutes ces cellules sont issues d'un même progéniteur pariétal, initialement exprimé à l'isthme de l'estomac. De ce fait, la destruction ciblée des cellules pariétales fait disparaître toutes les autres cellules. À l'arrêt de l'agression, la régénération de tous les types cellulaires provient d'un processus clonal issu d'un seul progéniteur pariétal.

La gastrine joue un rôle essentiel dans le développement de l'estomac fœtal. Elle est exprimée très tôt dans la période fœtale, avant l'apparition de la somatostatine, du

glucagon et de l'insuline produits par le pancréas. Bien qu'elle ne soit pas indispensable à la constitution de l'estomac, son absence perturbe la production acide, l'épaisseur de la muqueuse gastrique, la distribution et la proportion des différents types de cellules épithéliales, avec une raréfaction des cellules pariétales et ECL et une augmentation des cellules à mucus. L'histamine est produite par les cellules à mucus et les ECL. Stimulée par la gastrine, elle représente la commande principale de la production d'acide chlorhydrique. L'histamine joue également un rôle dans le développement de l'estomac puisque son inhibition entraîne un épaississement de la muqueuse gastrique avec une prolifération excessive des cellules pariétales et ECL.

Production d'acide chlorhydrique

La pompe H-K-ATPase est l'agent principal de la production d'acide par l'estomac. Chez l'Homme, son expression débute à la 25^e semaine de gestation (SG) pour croître au cours de toute la grossesse et même après la naissance. Si la production acide est présente dès la naissance, les grands prématurés de 24-25 SA ont un pH gastrique plus élevé à la naissance que les nouveau-nés à terme. Cependant, la maturation post-natale de la production acide est plus rapide chez les plus immatures, leur permettant de la normaliser en moins de 15 jours. Dans les 3 premiers jours de vie, le nombre de cellules pariétales et la production d'acide augmentent rapidement. La production d'acide est principalement contrôlée par la gastrine des cellules G antrales. À la naissance, la production de gastrine augmente brutalement, stimulée par une sécrétion accrue d'*epidermal growth factor* (EGF). Le colostrum contient 1 000 fois plus d'EGF que le sang du nouveau-né, suggérant que l'allaitement maternel puisse participer à l'activation initiale de la production acide chez le nouveau-né [1.1]. Le sevrage participe également aux mécanismes impliqués dans le développement gastrique. Chez le rat, un sevrage précoce s'accompagne d'une prolifération muqueuse accrue, qui pourrait être expliquée par la présence de *transforming growth factor* β (TGF- β) dans le lait et des récepteurs aux TGF- β 1 et 2 sur les cellules épithéliales gastriques. L'apport exogène en TGF- β par l'allaitement maintiendrait l'estomac dans une dépendance vis-à-vis des *stimuli* extérieurs. Au-delà des premiers jours

de vie, la production d'acide continue de se développer jusqu'à l'âge de 11 ans, où elle atteint son niveau adulte.

Intestin

Différenciation cellulaire

L'intestin exprime cinq types de cellules épithéliales spécialisées : les entérocytes, les cellules de Paneth, les cellules à mucus, les cellules entéroendocrines et les cellules M. Ces cellules spécialisées sont compartimentées dans les villosités ou les cryptes. Toutes sont présentes chez l'humain dès la fin du 1^{er} trimestre de gestation. Ainsi, les cellules M apparaissent dès la 17^e semaine.

Un réseau complexe et hautement intégré de facteurs intrinsèques à l'entérocyte et aussi extrinsèques permet à l'intestin d'organiser chaque type cellulaire selon un double gradient villosité/crypte et intestin proximal/distal. Les facteurs intrinsèques semblent prépondérants puisqu'un intestin fœtal humain est capable de se différencier quand il est greffé dans une souris SCID en l'absence de tout facteur de croissance humain. Plusieurs facteurs de transcription intrinsèques semblent impliqués. Ainsi, la délétion de *N-myc* empêche le développement de tout intestin alors que celle de *forkhead box A2* (FOX-A2) est létale, en bloquant totalement le développement de plusieurs organes dont celui de l'intestin. L'expression exogène de *caudal type homeobox 2* (CDX-2) dans des lignées cellulaires intestinales de rat les différencie en cellules à mucus et entérocytes de crypte. D'autres facteurs semblent jouer un rôle dans le contrôle de la différenciation épithéliale intestinale, tels *Notch*, *wingless-type MMTV integration site family* (Wnt) ou *bone morphogenetic protein* (BMP).

Enzymes digestives de la bordure en brosse

Chez l'Homme, l'activité des enzymes de la bordure en brosse (BB) est corrélée à la morphogénèse. Au début de la gestation, un gradient proximal-distal de l'activité enzymatique se met en place le long de l'intestin grêle. Il existe également un gradient crypte-villosité, l'activité de lactase-phlorizine hydrolase (LPH) étant plus élevée à la pointe des villosités, tandis que l'activité saccharase-isomaltase (SI) est maximale au milieu des villosités.

La LPH est une β -galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose. C'est une enzyme vitale chez le nouveau-né qui est dépendant de l'apport en lactose du lait maternel. La LPH humaine apparaît dans l'intestin proximal à 8-9 SG, puis s'étend le long du tube digestif. Dans le jéjunum fœtal humain, l'activité de LPH est régulée par voie transcriptionnelle. Les facteurs de transcription nucléaire qui interagissent avec le promoteur de la LPH sont *caudal type homeobox 2* (CDX-2), *homeobox A11* (HOX-A11), *GATA binding protein 6* (GATA-6), et *hepatocyte nuclear factor 1* (HNF-1). Après le sevrage, l'activité de la LPH diminue chez de nombreux mammifères. La grande majorité des humains connaît une baisse de l'activité de LPH, parfois dès l'enfance ou l'adolescence. En revanche, en Europe occidentale et en Amérique du Nord, où pendant des milliers d'années les vaches ont été élevées pour la consommation de lait, l'activité LPH persiste à l'âge adulte, sauf en cas d'altération de l'intestin (inflammation, maladie cœliaque) conduisant à un déficit secondaire en LPH.

La saccharase-isomaltase (SI) est une disaccharidase multifonctionnelle avec une activité sucrase, isomaltase et maltase. La sucrase hydrolyse le saccharose en glucose et fructose. Chez l'Homme, l'activité de la SI apparaît dès 9-10 SG et augmente progressivement jusqu'à la naissance. L'expression de la SI apparaît à la jonction crypte-villosités, suggérant que les entérocytes exprimant la SI sont générés dans les cryptes, avant de migrer vers le sommet des villosités. L'expression de la SI s'étend progressivement de l'intestin grêle proximal vers l'iléon terminal.

L'ensemble des glycosylases est mature avant la naissance. Dès 34 SG, l'activité de la SI est estimée à 70 % de celle des adultes. Jusqu'à la 35^e SG, la SI est également exprimée par le côlon, qui possède encore quelques villosités. À la naissance, l'activité de la SI est comparable à celle de l'adulte, puis va baisser rapidement jusqu'à des valeurs comparables à celles du début de gestation, avant de s'élever progressivement lors du premier mois post-natal selon un processus génétiquement programmé, peu affecté par l'alimentation. Les activités de toutes les glycosylases augmentent les 5 premières années de vie post-natale pour se stabiliser ensuite aux taux observés chez l'adulte. Seule la LPH suit un schéma sensiblement différent. Son activité est limitée à 30 % à 40 SG et augmente rapidement au

premier repas lacté. Son activité chute au moment du sevrage jusqu'à 10 % de son activité initiale, suite à une régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle. Entre 5 et 10 ans, l'activité LPH se stabilise à un niveau qui dépend essentiellement du groupe ethnique.

Transporteurs intestinaux

L'absorption intestinale nutritive existe déjà chez le fœtus. La digestion des nutriments du liquide amniotique semble participer à l'alimentation du fœtus. Le transport du glucose apparaît après que les cryptes, villosités et microvillosités aient été formées. L'expression du *sodium-glucose linked transporter* (SGLT-1), transporteur du glucose, débute à la 9-10^e SG, pour augmenter rapidement pendant le dernier quart de la gestation. Chez l'Homme, un gradient croissant d'absorption du glucose s'établit entre le duodénum et l'iléon de la 17^e à la 30^e SG. L'expression très précoce des transporteurs explique en partie que la déglutition des 500 mL/j de liquide amniotique par le fœtus participe à ses besoins nutritionnels. Après la naissance, l'intestin fœtal pourrait exprimer d'autres transporteurs du glucose, tels les *glucose transporters* (GLUT) 1 et 2. L'ARNm de GLUT-2 est détecté dans l'intestin des fœtus de rat dès 16 jours post-conceptionnels (JPC), avant que les villosités intestinales ne soient formées.

Le transport du fructose est principalement lié à GLUT-5. Alors que SGLT-1 et GLUT-2 sont exprimés dans les entérocytes chez le fœtus et à la naissance, l'expression de GLUT-5 n'est détectée au niveau de la BB qu'après le sevrage chez le rat. Chez l'Homme, cette expression tardive du transporteur du fructose à partir de 1 à 3 ans peut expliquer une diarrhée favorisée par l'ingestion excessive de fruits ou de conservateurs alimentaires (*toddler diarrhoea*).

Les transporteurs des acides aminés (AA) apparaissent entre la 17^e et la 20^e SG et sont tous fonctionnels avant la naissance. Chez le macaque Rhésus, ils pourraient contribuer à 10-15 % des besoins protéiques du fœtus par absorption des acides aminés du liquide amniotique. Ils s'expriment selon un gradient proximal-distal qui s'établit peu après la formation des cryptes et villosités. À la naissance, leur expression augmente considérablement dès les premiers jours de vie.

Les transporteurs lipidiques, ApoB 100 et ApoB 48, apparaissent dans l'intestin fœtal entre la 11 et 16^e SG, puis l'ApoB 46 devient prédominante dans l'intestin mature. L'entrée des lipides dans l'entérocyte est probablement passive chez le nourrisson, avant qu'ils ne soient transformés en triglycérides (TG), phospholipides et esters de cholestérol. Les TG sont digérés par les lipases gastrique et linguale en acides gras et 2-monoacylglycérols, et leur absorption est plus élevée dans l'intestin immature que chez les adultes.

Les transporteurs des acides biliaires ont une activité faible par rapport à l'adulte malgré l'apport alimentaire élevé en lipides. L'activité du transporteur des acides biliaires dépendant du sodium augmente au moment du sevrage, suggérant que l'absorption des sels biliaires soit passive lors de l'allaitement. La malabsorption des acides biliaires pourrait leur permettre de moduler le développement du microbiote intestinal, à moins qu'ils ne puissent être absorbés passivement.

Motricité

Le système nerveux entéral dérive essentiellement de la crête neurale vagale, bien que le segment sacré du tube neural participe partiellement à l'innervation de la partie caudale de l'intestin. Les cellules entérales dérivées de la crête neurale (CEDCN) entrent dans la partie craniale du tube digestif primitif à la fin de la 7^e SG et termineront leur migration à la partie caudale à la 12^e SG. Simultanément, les CEDCN migrent en profondeur du tube digestif pour former les deux couches d'innervation myentérique et sous-muqueuse de l'intestin. En outre, elles se différencient en cellules gliales ou en neurones et se concentrent en amas ganglionnaires interconnectés qui formeront les réseaux neuronaux de l'intestin.

Trio de tête

Le front de prolifération/migration des CEDCN est essentiellement dirigé par trois acteurs. Le *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF) est exprimé dans le mésenchyme digestif selon un gradient rostrocaudal qui progresse avec le temps (fig. 1.1). Il tracte ainsi un complexe associant *ret proto-oncogene* (RET) et *gdnf family receptor-α1* (GFR-α1) qui est exprimé à la surface des CEDCN. L'inhibition d'un seul de ces trois acteurs principaux entraîne une aganglionnose intestinale totale. À l'inverse, l'activation constitutive

de GDNF est responsable des néoplasies endocrines multiples 2A et 2B. GDNF joue le rôle clé du moteur pour le front de migration des CEDCN. Ainsi, GDNF commence à être exprimé dans l'estomac murin avant que la vague d'expression ne progresse jusqu'au cæcum, où son expression va rester intense. La migration semble suivre un modèle dynamique de type « transport limite ». Ainsi, guidée par le gradient GDNF, la prolifération serait anarchique, et aboutirait à une concentration neuronale maximale qui « éteindrait » la prolifération par manque de place. Pour se maintenir, le front de migration ne pourrait plus que progresser vers les zones mésenchymateuses moins riches en CEDCN, organisant ainsi la dynamique. D'autres stimuli attractifs existent avec la *neurturin*, un autre facteur neurotrophique qui stimule la voie RET et qui participe à la diffusion en profondeur des CEDCN vers les plexus myentériques.

RET participe en maintenant la survie des CEDCN puisque son inhibition majeure leur apoptose. Sa fonction mitogène lui permet de soutenir la prolifération des CEDCN (fig. 1.1). De même l'endothéline-3 (ET-3) et son récepteur de type B (EBNRB) sont indispensables à l'innervation du côlon. L'ET-3 empêche les

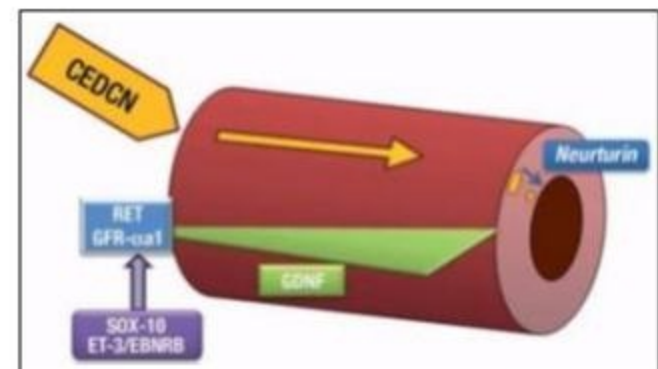


Figure 1.1. Développement de l'innervation digestive. Les cellules entérales dérivées de la crête neurale (CEDCN) entrent dans l'endoderme de l'estomac à la 7^e semaine de gestation. Elles progressent le long d'un gradient de *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF) grâce à *ret proto-oncogene* (RET) et au *gdnf family receptor-α1* (GFR-α1) qu'elles expriment. L'endothéline (ET-3) et son récepteur (EBNRB) ainsi que *sex determining region Y-box 10* (SOX-10) maintiennent un signal de prolifération quand RET/GFR-α1 commencent à favoriser la différenciation des CEDCN. Le *neurturin* stimule la migration en profondeur vers les plexus sous-muqueux.

CEDCN de se différencier, leur permettant de conserver leurs capacités prolifératives qui sont indispensables à leur déplacement. Le nombre de CEDCN est déterminant pour que l'innervation atteigne l'extrémité du côlon. Une réduction mécanique de la masse initiale des CEDCN réduit la distance de migration neuronale.

Avec le temps, le signal GDNF/RET perd son caractère prolifératif pour gagner en fonctions de différenciation. Les signaux GDNF/RET et ET-3 deviennent alors contradictoires. Au niveau du cæcum, le gradient de GDNF est perturbé par une expression de GDNF qui reste élevée. La migration des CEDCN est également contrariée par la persistance d'une membrane mésentérique résiduelle entre les intestins primitifs moyen et postérieur [1.2]. Cependant, les CEDCN cæcaux continuent leur déplacement vers le côlon distal grâce à l'action antagoniste d'ET-3 vis-à-vis du GDNF cæcal, à l'expression locale de GFR- α 1 et à l'expression localement soutenue de GDNF par le côlon [1.3].

Outsiders

Sex determining region Y-box 10 (SOX-10) est exprimé par la crête neurale et les cellules gliales entérales. Son rôle s'apparente à celui de l'*endothelin receptor type B (EDNRB)*, puisqu'il favorise aussi la prolifération des CEDCN au détriment de leur différenciation (fig. 1.1). Son inhibition réduit la migration des cellules neurales dans le tube digestif par apoptose. SOX-10 potentialise les effets de l'ET-3 et active la transcription de RET. *Paired like homeobox 2B (PHOX-2B)* est également exprimé par les CEDCN du système entéral autonome où il est nécessaire à l'expression de RET.

Motricité digestive précoce

À l'inverse de la souris, le fœtus humain possède un péristaltisme digestif efficace dès 37 SA. Les complexes moteurs migrants (CMM) et profils moteurs mixtes existent dès la naissance. Cependant, l'émission du méconium qui survient essentiellement lors des 24-36 premières heures de vie chez le nouveau-né à terme, peut être retardée de 1 semaine chez le prématuré sans pathologie digestive. Chez les prématurés, il est habituel d'observer des CMM plus immatures et moins organisés.

Développement du pancréas

Le pancréas est une glande complexe qui participe à la digestion de multiples façons. Ses fonctions endocrines et exocrines lui permettent de réguler respectivement l'absorption des hydrates de carbone et la digestion des lipides et des protéides. Depuis une même cellule pluripotente, le développement pancréatique permet la différenciation des cellules endocrines des îlots de Langerhans (1 % de la glande) et des cellules exocrines (99 % de la glande) qui formeront les acini et les canaux pancréatiques. La différenciation progressive de ces différents types cellulaires et leur organisation sont régulées par un réseau très complexe de molécules, les morphogènes. Le pancréas est le seul organe digestif qui se développe à partir de deux évaginations distinctes qui fusionnent secondairement.

Canaux

Outre leur fonction de transport des sécrétions exocrines du pancréas, les cellules canalaux régulent la stabilité des enzymes synthétisées en produisant des sécrétions riches en bicarbonate. Le développement des canaux pancréatiques suit un processus singulier. Tout d'abord, le canal principal du bourgeon ventral, futur canal de Santorini, voit son extrémité distale dégénérer dans 90 % des cas pour quitter la paroi duodénale et rejoindre le canal central du bourgeon dorsal, le canal de Wirsung. Quand le canal de Santorini persiste sur toute sa longueur, une papille accessoire apparaît en amont de la papille principale. Chez la souris, la délétion de *sonic hedgehog (SHH)* induit un large pancréas, parfois annulaire, associé à une malrotation intestinale et une imperforation anale, deux malformations également associées au pancréas annulaire chez l'Homme. Des études récentes ont démontré que la constitution de l'arbre canaliculaire pancréatique suit un processus très inhabituel. Au lieu de forer progressivement une arborescence canalaire depuis la lumière duodénale, les cellules de la lignée exocrine s'organisent en une multitude de petites lumières indépendantes qui fusionneront secondairement en se remodelant pour former l'arborescence finale à la lumière unique.

Les cellules canalaire se différencient des autres composants cellulaires du pancréas par le maintien d'une forte expression de *SRY-box 9* (Sox-9) et *HNF homeobox 1b* (Hnf-1b). Des études récentes suggèrent que la différenciation et donc les fonctions des cellules canalaire ne soient pas homogènes le long des canalicules pancréatiques, avec une expression plus intense en périphérie de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), mucine 1 (Muc-1) ou des *aquaporines 1* et 5 [1.4].

Acini

Les acini sont constitués de deux types cellulaires, les cellules acineuses et centroacineuses. La production exocrine du pancréas est assurée par les cellules acineuses qui s'organisent en lobules à l'extrémité des canaux pancréatiques. Ces cellules produisent quatre catégories de proenzymes sous forme de zymogènes. Outre les enzymes protéolytiques, tels que les endopeptidases (trypsinogène, proprotéase E, kallicréine, kallicréinogène et proelastase) et les exopeptidases (procarboxypeptidase A et B, proaminopeptidase), les cellules acineuses produisent des glycosydases

(α -amylase), des enzymes nucléolytiques (ribonucléase A et désoxyribonucléase I), et des enzymes lipolytiques (lipase, carboxyester lipase ou phospholipase A2) [1.5]. Le rôle des cellules centroacineuses n'est pas élucidé mais elles pourraient représenter une réserve de cellules multipotentes chez l'adulte. Ainsi, les cellules centroacineuses ont la capacité de proliférer rapidement après pancréatectomie partielle.

La différenciation en cellules acineuses est régulée par plusieurs gènes successifs. Le premier marqueur de ces cellules est la carboxypeptidase A1 (CPA-1). Dans un deuxième temps, les cellules acineuses expriment le *pancreas specific transcription factor 1a* (PTF-1a). La différenciation en cellules acineuses est dépendante des morphogènes Notch et Wnt (fig. 1.2). L'expression prolongée de Notch altère la différenciation acineuse par inhibition de *PTF-1a* tandis que le signal Wnt entraîne la prolifération des cellules acineuses.

À la naissance, les fonctions pancréatiques exocrines sont immatures chez l'enfant à terme. Le prématuré a une stéatorrhée plus élevée que le nouveau-né à terme. Bien que l'activité de la lipase pancréatique soit

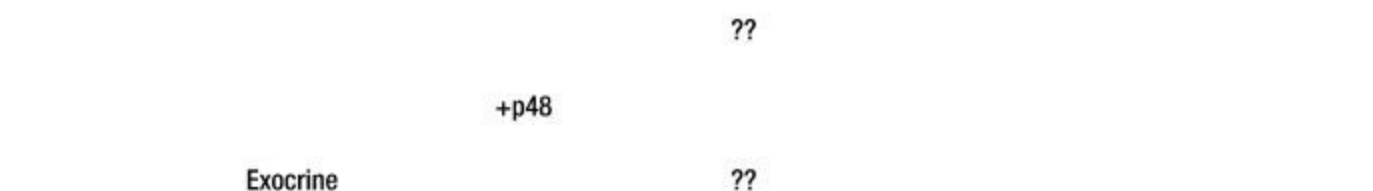


Figure 1.2 Différenciation cellulaire pancréatique. Le pancréas est constitué de plusieurs types cellulaires qui possèdent des fonctions sécrétoires différentes. La différenciation de chaque type cellulaire résulte d'un environnement moléculaire propre qui est finement régulé dans le temps et l'espace. Les grandes lignées endocrine et exocrine se différencient respectivement sous le contrôle de la *neurogenin-3* (Ngn-3) produite transitoirement et du signal Notch qui inhibe l'expression du *pancreas specific transcription factor 1a* (PTF-1a).

délectable dès la 32 SG, elle reste faible et n'augmente qu'après la 10^e semaine post-natale. Dans cette fenêtre temporelle, les lipases linguale et gastrique sont capables d'hydrolyser jusqu'à 60-70 % des lipides ingérés. La présence de lipase et d'estérase dans le lait maternel participe également à l'hydrolyse lipidique. De même, la production d'enzymes protéolytiques n'est pas maximale à la naissance. Elles apparaissent entre la 20^e et la 25^e SG mais suivent un profil évolutif très différent. La trypsine augmente durant la vie fœtale pour atteindre à terme 90 % de la production maximale, tandis qu'à la naissance la chymotrypsine et la carboxypeptidase B ne dépassent pas respectivement 60 % et 25 % de la production maximale. Elles mettront plus de 2 ans avant d'atteindre la production optimale. Cependant la capacité protéolytique du nouveau-né est efficace, peut-être soutenue par la pepsine gastrique et les peptidases muqueuses. L'amylase pancréatique n'est pas détectable avant le 1^{er} mois de vie. L'amylase salivaire est produite dès la 20^e SG et augmente pour atteindre des taux adultes dès le 3^e mois post-natal. La présence d'amylase dans le lait maternel participe également à l'hydrolyse glucidique. Le sevrage lacté, qui s'accompagne d'une augmentation de l'apport en sucres complexes, accélère la production d'amylase, qui est mature à 6-8 mois. Cependant, cette augmentation de la production d'amylase se maintient si l'animal n'est pas sevré, suggérant une régulation non-exclusivement environnementale.

Cellules endocrines

Les îlots de Langerhans représentent l'unité fonctionnelle endocrine du pancréas. Ils sont constitués de cinq types cellulaires différents : les cellules α , β , δ , ϵ et γ ou PP qui synthétisent respectivement le glucagon (hyperglycémiant), l'insuline (hypoglycémiant), la somatostatine (inhibition de la synthèse de glucagon et d'insuline, de la contraction musculaire lisse et de la sécrétion acide gastrique), la ghréline (régulation de la sécrétion d'insuline et peptide orexigène) et le polypeptide pancréatique (inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine, stimulation de la vidange de la vésicule biliaire, stimulation de la motricité intestinale et peptide anorexigène).

Les cellules endocrines dérivent des cellules canalaire. Il semble que deux signaux successifs doivent s'associer pour diriger

la différenciation des cellules canalaire vers des fonctions endocrines. À la fin de la période embryonnaire, Sox-9 et Hnf-1b sont sous-exprimés avant qu'une surexpression transitoire de la *neurogenin-3* (Ngn-3) permette la différenciation en cellules endocrines (fig. 1.2). La production de Ngn-3 disparaît avant la 35^e SG.

Des groupes de cellules β sont visibles dès la 10^e SG. À la 12-13^e SG, les premiers îlots de Langerhans fœtaux sont constitués d'un centre de cellules β entouré par les autres types cellulaires endocrines. Cette régionalisation disparaît à l'âge adulte [1.6]. Bien que les cellules β fœtales soient capables de produire de l'insuline, elles semblent peu sensibles aux variations glycémiques au cours du premier trimestre. L'essentiel de la régulation glycémique du fœtus est assuré par le transfert de glucose depuis le sang maternel. Les îlots vont se développer jusqu'à l'âge adulte. Si le nombre d'îlots semble assez stable après la naissance, le nombre de cellules β va croître rapidement jusqu'à 3 ans, puis plus lentement pour se stabiliser à partir de l'adolescence [1.7].

Immunité digestive

Ontogénie des organes lymphoïdes secondaires

L'intestin est tapissé d'organes lymphoïdes secondaires (OLS), tels que les plaques de Peyer (PP), les follicules lymphoïdes isolés (FLI) ou les cryptopatches intestinales (CI), qui sont des formations indépendantes des PP présentes dans la *lamina propria* de l'intestin grêle et du côlon (fig. 1.3) [1.8]. Dans l'intestin, ils s'enchaînent dans la paroi et sont dépourvus de lymphatiques afférents car ils sont directement au contact des micro-organismes. Ces OLS se drainent dans les ganglions lymphatiques mésentériques (GLM). Le développement de ces OLS débute pendant la vie embryonnaire pour se finaliser après la naissance. Dans un premier temps, des cellules hématopoïétiques, les cellules inductrices du tissu lymphoïde (ITL), mûrissent dans le foie embryonnaire et migrent vers des sites prédéterminés du corps. Dès lors, les interactions complexes entre cellules ITL et certaines cellules stromales, les cellules organisatrices du tissu lymphoïde (OTL), vont structurer et entretenir les OLS grâce à un processus finement régulé dans le temps et

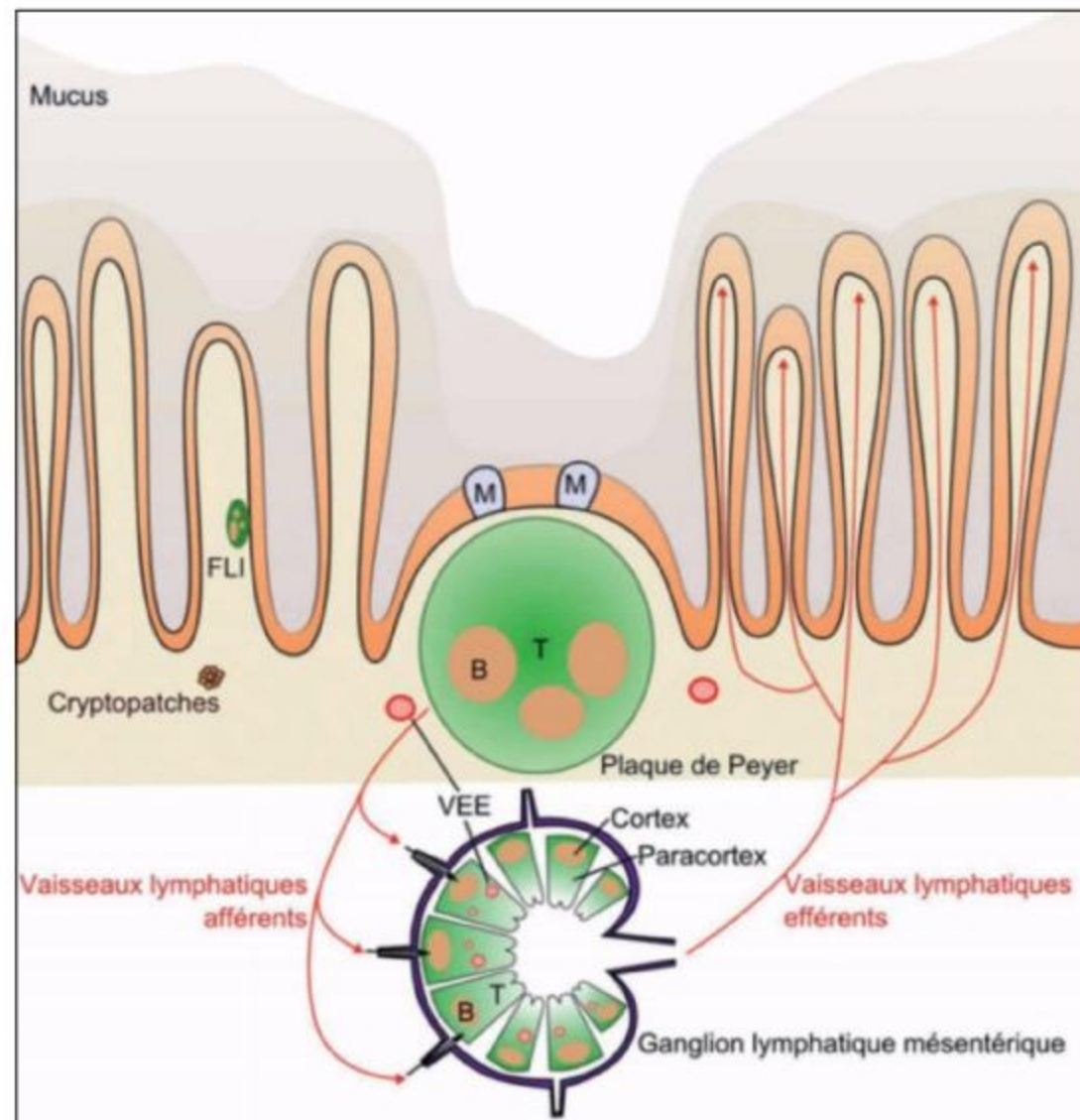


Figure 1.3. Organisation du système immunitaire intestinal à l'âge adulte. Divers organes lymphoïdes secondaires sont répartis tout au long de l'intestin. Les plaques de Peyer (PP) se concentrent dans le duodénum et l'iléon. Elles se distribuent sous la surface de l'épithélium associé aux follicules qui contiennent les cellules M. Les PP se composent d'un groupement de cellules dendritiques et de lymphocytes T (en vert) issus des vaisseaux à épithélium épais (VEE) et de follicules de lymphocytes B naïfs. Les cryptopatches de la *lamina propria* se composent essentiellement de lymphocytes B qui pourront murir en follicules lymphoïdes isolés (FLI) sous l'influence du microbiote.

l'espace impliquant chimiokines, cytokines et molécules d'adhésion (fig. 1.4).

L'essentiel des mécanismes de formation des OLS a été démembré chez les rongeurs. La formation des PP débute dès le 12,5^e JPC chez la souris. Initialement, les progéniteurs hépatiques murins IL7-R α^+ sont capables de se différencier en de nombreux types de cellules immunitaires. Sous l'influence de l'*inhibitor of DNA binding 2* (ID-2), les progéniteurs hépatiques IL7-R α^+ se différencient en cellules ITL qui deviendront le constituant hématopoïétique essentiel des PP et des GLM. Pour devenir matures, ces ITL doivent également exprimer le facteur transcriptionnel ROR γ t. Chez l'Homme, ces mêmes cellules

existent, bien qu'elles expriment des marqueurs légèrement différents, IL7-R α^+ ROR γ t⁺ [1.9]. À 30 SG, l'intestin humain comprend déjà une trentaine de PP.

L'expression de $\alpha 4\beta 7$ par ces progéniteurs hépatiques IL7-R α^+ leur permet de se répartir tout au long de l'intestin murin. Au 16,5^e JPC, les cellules ITL se regroupent de façon aléatoire en structures individualisables au sein de l'iléon et du duodénum qui deviendront les plaques de Peyer. Trois facteurs semblent concourir à l'emplacement des PP, la lymphotoxine (LT) $\alpha 1\beta 2$, RET et l'IL-7. La LT- $\alpha 1\beta 2$ est produite par les cellules initiatrices du tissu lymphoïde (InTL) CD11c⁺ et l'IL-7 par les cellules OTL (fig. 1.4). RET semble suffisant

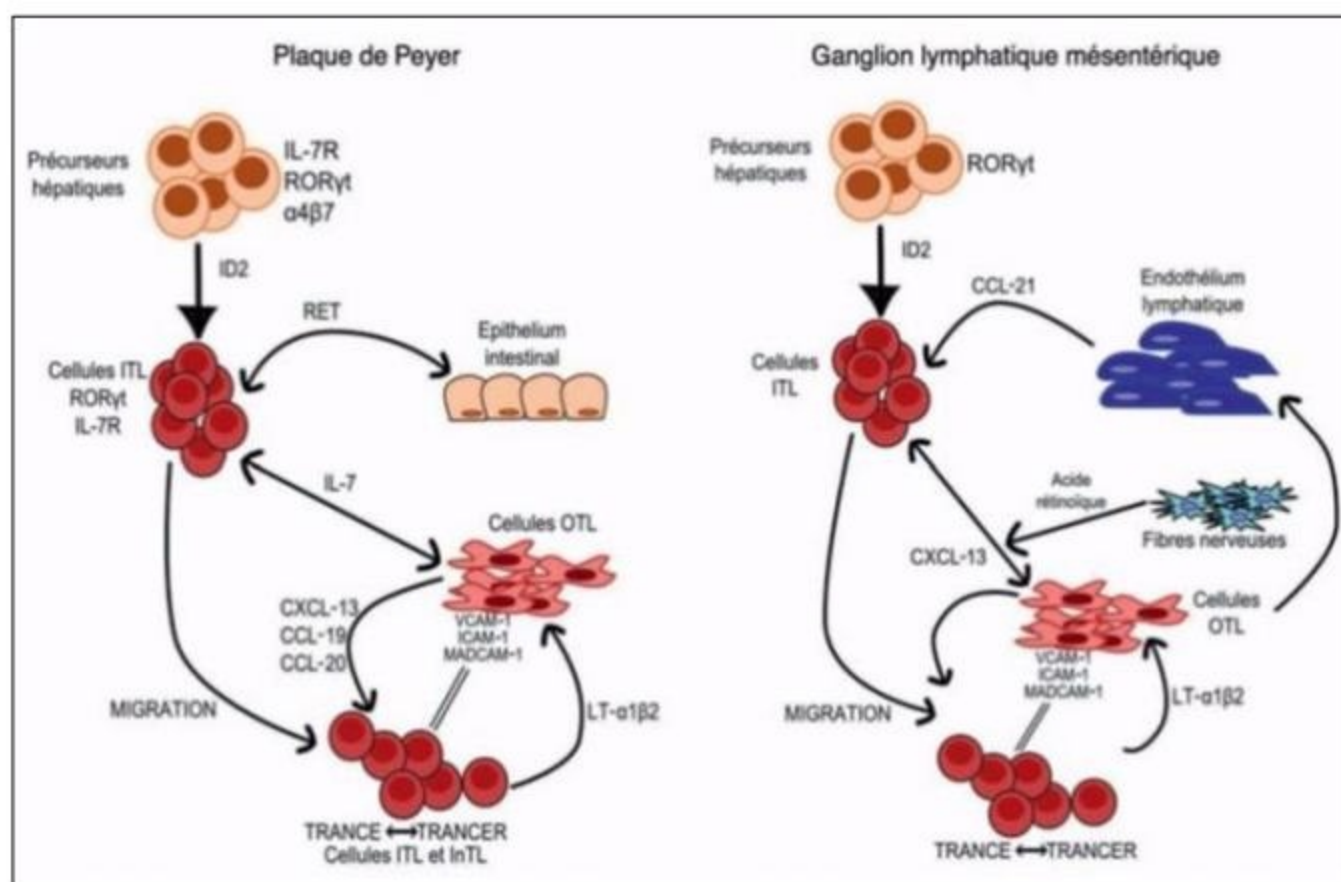


Figure 1.4. Développement foetal des organes lymphoïdes secondaires de l'intestin. Le développement foetal des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques mésentériques suit un processus assez similaire. Des précurseurs hématopoïétiques hépatiques rejoignent les sites des futurs organes lymphoïdes secondaires sous l'influence de chimiokines. Une fois en place, ces cellules inductrices du tissu lymphoïde (ITL) amplifient leur développement par une boucle paracrine impliquant la lymphotoxine (LT) $\alpha 1\beta 2$. Cette prolifération locale s'accompagne d'un ancrage des cellules ITL grâce à différentes molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1 et MadCAM-1) et d'une attraction renforcée par d'autres chimiokines.

pour initier le regroupement des ITL. Ainsi, l'application d'arténine (ARTN), un ligand de RET, sur un tissu embryonnaire *ex vivo* induit la concentration de cellules ITL, InTL et OTL qui forment ainsi une PP primitive ectopique. Une fois le contact établi entre cellules ITL et OTL, la boucle d'auto-amplification LT- $\alpha 1\beta 2$ – LT- βR s'active. La LT- $\alpha 1\beta 2$ active les cellules OTL qui attirent en réponse les ITL via leur production de chimiokines, CXCL-13, CCL-19 et CCL-21, et les retiennent dans la PP par leurs molécules d'adhésion vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) et mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) (fig. 1.4). La stimulation du LT- βR des cellules OTL stimule la production de TNF-related activation induced cytokine (TRANCE) et d'IL-7 qui augmentent l'attraction des ITL au sein de la PP. Au contact de l'IL-7 produit par les cellules stromales, les ITL synthétisent à leur tour de la LT- $\alpha 1\beta 2$, créant un cercle d'auto-amplification paracrine.

Ganglions mésentériques

Comme les PP, les GLM sont des structures très organisées chez l'adulte, avec des follicules corticaux de lymphocytes B, une zone paracorticale regroupant des lymphocytes T et des cellules dendritiques, et un hile chargé en lymphocytes B et T (fig. 1.3). À la différence des PP, les GLM sont positionnés à des emplacements anatomiquement prédéfinis. Les signaux qui définissent la position des GLM restent inconnus puisque la *prospero homeobox 1* (Prox-1) n'est pas un signal indispensable comme cela a été longtemps supposé [1.10]. Une hypothèse suggère que les fibres nerveuses exprimant la déshydrogénase rétinienne 2 (RALDH-2) pourraient stimuler la production de CXCL-13 par les cellules stromales et attirer ainsi les cellules ITL dans les futurs GLM (fig. 1.4) [1.11, 1.12]. L'endothélium lymphatique participe également à cette attraction en produisant la chimiokine CCL-21 qui est reconnue

par le récepteur CCR-7 des ITL. Le rôle de CCL-21 semble plus accessoire car son absence ne dérègle la constitution du GLM qu'en cas de déficit associé de CXCL-13.

Une fois regroupées au site du GLM en développement, les ITL utilisent deux boucles d'amplification paracrine (fig. 1.4). Le regroupement des ITL qui expriment à leur surface TRANCE et son récepteur TRANCER, stimule la voie TRANCE qui produit de l'IL-7, responsable de la production de lymphotoxine (LT) $\alpha 1\beta 2$ [1.13]. Une deuxième boucle d'amplification s'active alors entre les cellules ITL qui produisent la LT- $\alpha 1\beta 2$ et les cellules stromales qui portent le récepteur LT- βR . Ainsi stimulées, les cellules stromales produisent de l'IL-7 et TRANCE, majorant la production de LT- $\alpha 1\beta 2$ par les ITL [1.13], et stimulent la synthèse de nombreuses chimiokines et molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, MAdCAM-1) qui fixent les ITL dans le futur GLM.

Une fois les ITL en place, les lymphocytes investissent le GLM sous le contrôle d'adresses exprimées à la surface des veinules à endothélium épais (VEE). Tant que les VEE n'expriment que MAdCAM-1, seules les cellules ITL, ou les lymphocytes $T\gamma\delta$ qui expriment le récepteur de MAdCAM-1, la LT- $\alpha 4\beta 7$, peuvent donc entrer dans le GLM. Lorsque MAdCAM-1 est remplacé par le *peripheral node addressin* (PNAd), les lymphocytes B et T circulants pénètrent dans le GLM. L'intestin humain apparaît plus mature que celui des autres mammifères puisque les premiers lymphocytes $T\alpha\beta$ issus de la différenciation thymique apparaissent à la 12^e SG chez l'Homme, tandis que la souris ne possède aucun lymphocyte T circulant avant le 3^e jour post-natal.

Développement post-natal du système immunitaire digestif

Après la naissance, l'arrivée du microbiote retentit sur le développement et l'organisation du système immunitaire digestif. Les nombreuses interactions entre bactéries et cellules immunitaires vont permettre aux OLS intestinaux de s'organiser en organes matures, les rendant fonctionnels. Ainsi, chez les animaux axéniques, dépourvus de flore digestive, la taille des organes lymphoïdes est largement réduite, avec une diminution marquée du nombre de lymphocytes T, producteurs de cytokine pro-inflammatoire IL-17 [1.14]. Par ailleurs, les souris déficientes pour *Nod2*, un récepteur immunitaire inné du peptidoglycane, possèdent des PP plus

nombreuses et plus larges. Cette modification des PP s'associe à une perméabilité accrue des PP et à une susceptibilité exacerbée à l'infection digestive par *Yersinia pseudotuberculosis* [1.15].

Les cryptopatches sont des amas immunitaires sous-muqueux qui ne se développent après la naissance qu'au contact de micro-organismes. La première étape de formation des cryptopatches survient au 18^e jour post-natal chez la souris par la concentration de cellules CD-11c⁺. Il faudra plusieurs stimuli pour que les lymphocytes B transforment les cryptopatches en FLI matures. Tout d'abord, la flore intestinale stimule les cellules CD-11c⁺ à produire CXCL-13 et la LT- $\alpha\beta$ qui attirent les lymphocytes B. Par ailleurs, la détection du peptidoglycane bactérien par NOD-1, un récepteur cytoplasmique épithélial, active la synthèse de CCL-20 qui attire les lymphocytes B [1.14]. Toutes ces interactions avec la flore expliquent que les FLI soient incomplets chez les animaux axéniques.

Les cellules ITL impliquées dans la genèse des organes lymphoïdes secondaires de l'intestin ne disparaissent pas après la naissance. Elles se différencient en un sous-groupe de cellules immunitaires récemment individualisées, les cellules lymphoïdes innées (ILC) ou nuocytes qui regroupent les cellules NK, les ICL-2, les cellules NK-22 et les LTi [1.16]. Les ILC-ROR γ t⁺ sont réparties dans l'ensemble de la *lamina propria* intestinale. Leur développement est largement induit par le microbiote intestinal [1.17]. Leur rôle principal consiste en la production d'IL-17 et d'IL-22 qui activent plusieurs mécanismes de défense, tels que la production épithéliale de peptides antibactériens agissant contre les germes extracellulaires, le recrutement des PNN par les cellules stromales et l'inhibition de la réaction apoptotique dans les cellules épithéliales. Les souris RAG-2 qui sont dépourvues de lymphocytes mais conservent des ILC-ROR γ t résistent mieux à une colite que les souris simplement ROR γ t^{-/-}, ce qui suggère le rôle primordial joué par les ILC dans la défense tissulaire de la muqueuse intestinale [1.17].

Microbiote

Le développement du microbiote intestinal infantile est complexe et influencé par de nombreux facteurs environnementaux en début de vie, comme le mode d'accouchement

(par voie vaginale ou césarienne), le type d'alimentation (allaitement maternel ou préparation pour nourrissons), l'utilisation d'antibiotiques et/ou de probiotiques, ainsi que le lieu de vie [1.18, 1.19].

Un microbiote prénatal ?

Jusqu'à récemment, il était considéré que l'environnement *in utero* était stérile dans des conditions normales, et que le microbiote intestinal se mettait en place à la naissance lorsque l'enfant était exposé au microbiote de sa mère et de l'environnement. Contrairement au dogme de « l'utérus stérile », des microbes ont été observés dans le tissu placentaire [1.20], le sang du cordon ombilical, les membranes fœtales [1.21], le liquide amniotique [1.22], et le méconium [1.23] sans qu'ils ne soient responsables d'inflammation ou d'infection [1.24, 1.25].

Microbiote méconial

Les communautés microbiennes présentes dans le méconium ont une faible diversité d'espèces et une grande variabilité interindividuelle [1.23, 1.26]. De ce fait, le microbiote du méconium ressemble davantage au microbiote intestinal des nourrissons qu'à celui des adultes [1.27]. En revanche, contrairement à des échantillons fécaux collectés à 3 et 12 mois, le méconium est moins abondant en *Bacteroides* et en *Bifidobacterium*, mais plus susceptible d'être colonisé avec *Escherichia*, *Shigella* et *Enterococcus* [1.28]. La forte similitude entre les microbiotes du méconium et du liquide amniotique [1.29], et le fait que le fœtus ingère de grandes quantités de liquide amniotique dans le dernier trimestre de la grossesse, suggèrent que le microbiote méconial a une origine intra-utérine [1.25].

Influence du mode d'accouchement

Lors du passage dans la filière génitale pendant l'accouchement par voie basse, l'intestin du nourrisson se colonise par des bactéries maternelles fécales et vaginales (*Lactobacillus*, *Prevotella* du phylum Bacteroidetes, *Sneathia* du phylum Fusobacterium). En revanche, les nourrissons nés par césarienne ont une plus grande exposition aux microbes de la peau et de l'environnement hospitalier (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*,

Propionibacterium). Les premières bactéries colonisatrices de l'intestin du nourrisson sont anaérobies facultatives, comme les membres de la famille des *Enterobacteriaceae*, qui peuvent tolérer les conditions aérobies de l'intestin du nouveau-né. Dans les premiers jours de la vie, ces premiers colonisateurs créent un environnement anaérobie dans la lumière intestinale qui permet la multiplication des anaérobies stricts, tels que *Bifidobacterium*, *Clostridium*, et *Bacteroides* [1.30]. Par rapport à l'adulte, le microbiote intestinal du nouveau-né est caractérisé par une diversité bactérienne moindre et une variabilité interindividuelle supérieure [1.31]. Par rapport aux nourrissons nés par voie vaginale, le microbiote intestinal des nourrissons nés par césarienne est moins diversifié [1.32], plus riche en *Clostridium difficile* et staphylocoques [1.33], et moins riche en *Bifidobacterium* et *Bacteroides* [1.33, 1.34].

Influence de l'alimentation

L'autre facteur important qui modifie la composition post-natale du microbiote intestinal du nourrisson est son mode d'alimentation. La comparaison entre les nourrissons allaités et ceux recevant une préparation pour nourrissons a révélé que le microbiote de nourrissons allaités contient de plus grandes populations de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, alors que ceux nourris au biberon possèdent une plus grande diversité bactérienne et une forte prévalence de *Clostridium difficile*, *Bacteroides*, *Streptococcus* et *Veillonella* [1.35, 1.36]. Le lait maternel est riche en substances bioactives requises pour une bonne croissance et un bon développement [1.37]. Parmi ces substances, les oligosaccharides stimulent sélectivement la croissance des bifidobactéries et lactobacilles [1.38, 1.39]. De plus, le lait maternel est considéré comme une source de bactéries qui modifient également l'acquisition et le développement du microbiote intestinal pendant la petite enfance [1.40]. La culture du lait maternel révèle la présence de bactéries lactiques, comme *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, et *Weissella*, ainsi que de *Bifidobacterium* et du *Staphylococcus* [1.40]. Des techniques d'analyse plus fines, indépendantes des limites de la culture, observent également des *Serratia*, *Pseudomonas*, *Veillonella* et *Prevotella* dans le lait maternel [1.40, 1.41]. L'écosystème complexe du microbiote du lait maternel peut être influencé par les mêmes facteurs qui affectent

la flore intestinale, tels le surpoids maternel et le mode d'accouchement [1.42]. Tout au long de la première année de vie, la diversité bactérienne et la richesse du microbiote intestinal continuent d'évoluer rapidement en fonction des changements de l'alimentation. L'introduction d'aliments solides (diversification) marque un autre changement important dans la composition du microbiote intestinal, en favorisant la croissance des fermenteurs de polysaccharides tels que *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium* [1.43]. À la fin de la première année de la vie, la composition du microbiote intestinal ressemble à celle d'un adulte bien qu'un profil microbien typiquement « adulte » ne s'établit pas avant 2-3 ans [1.31].

Prévoir le microbiote dès la naissance ?

Des études récentes ont modifié notre vision du microbiote fécal des premières semaines de vie. Hesla *et al.* ont constaté une nette différence entre la composition microbienne intestinale à l'âge de 1 semaine et le microbiote maternel pendant la grossesse [1.44]. Les Firmicutes dominent le microbiote maternel intestinal alors que les Actinobacteria (bifidobactéries) représentent le phylum dominant chez les nourrissons. L'alimentation avec une préparation pour nourrissons pendant la première semaine de vie influence largement la composition microbienne 6 mois plus tard [1.45]. Dogra *et al.* ont identifié plusieurs caractéristiques du début de la colonisation (dans les 3 jours suivant la naissance) qui prédisent la future composition microbienne [1.45]. Les enfants nés avec une plus grande abondance initiale de *Streptococcus* et d'entérobactéries ont un retard dans la colonisation des bifidobactéries. Ces deux auteurs ont également rapporté une colonisation retardée des *Bacteroides* et/ou des *Bifidobacterium* après une césarienne.

Références

[1.1] Kverka M, Burianova J, Lodinova-Zadnikova R *et al.* Cytokine profiling in human colostrum and milk by protein array. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 955-62.
[1.2] Nishiyama C, Uesaka T, Manabe T *et al.* Trans-mesenteric neural crest cells are the principal source of the colonic enteric nervous system. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 1211-8.

[1.3] Mwizerwa O, Das P, Nagy N *et al.* Gdnf is mitogenic, neurotrophic, and chemoattractive to enteric neural crest cells in the embryonic colon. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* 2011 ; 240 : 1402-11.
[1.4] Kopinke D, Murtaugh LC. Exocrine-to-endocrine differentiation is detectable only prior to birth in the uninjured mouse pancreas. *BMC Dev Biol* 2010 ; 10 : 38.
[1.5] Jørgensen MC, Ahnfelt-Rønne J, Hald J *et al.* An illustrated review of early pancreas development in the mouse. *Endocr Rev* 2007 ; 28 : 685-705.
[1.6] Scharfmann R, Xiao X, Heimberg H *et al.* Beta cells within single human islets originate from multiple progenitors. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3559.
[1.7] Meier JJ, Butler AE, Saisho Y *et al.* Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1584-94.
[1.8] Lügering A, Ross M, Sieker M *et al.* CCR6 identifies lymphoid tissue inducer cells within cryptopatches. *Clin Exp Immunol* 2010 ; 160 : 440-9.
[1.9] Cupedo T, Crellin NK, Papazian N *et al.* Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 66-74.
[1.10] Vondenhoff MF, van de Pavert SA, Dillard ME *et al.* Lymph sacs are not required for the initiation of lymph node formation. *Development* 2009 ; 136 : 29-34.
[1.11] van de Pavert SA, Olivier BJ, Goverse G *et al.* CXCL13 is essential for lymph node initiation and is induced by retinoic acid and neuronal stimulation. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 1193-9.
[1.12] Niederreither K, Dollé P. Retinoic acid in development: towards an integrated view. *Nat Rev Genet* 2008 ; 9 : 541-53.
[1.13] Vondenhoff MF, Greuter M, Goverse G *et al.* LTβR signaling induces cytokine expression and up-regulates lymphangiogenic factors in lymph node anlagen. *J Immunol* 2009 ; 182 : 5439-45.
[1.14] Bouskra D, Brézillon C, Bérard M *et al.* Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008 ; 456 : 507-10.
[1.15] Meinzer U, Esmiol-Welterlin S, Barreau F *et al.* Nod2 mediates susceptibility to *Yersinia pseudotuberculosis* in mice. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e2769.
[1.16] Ohnmacht C, Marques R, Presley L *et al.* Intestinal microbiota, evolution of the immune system and the bad reputation of pro-inflammatory immunity. *Cell Microbiol* 2011 ; 13 : 653-9.
[1.17] Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N *et al.* RORγt+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 320-6.

- [1.18] Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N *et al.* The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014 ; 5 : 427.
- [1.19] Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014 ; 63 : 559-66.
- [1.20] Aagaard K, Ma J, Antony KM *et al.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 237ra65.
- [1.21] Jones HE, Harris KA, Azizia M *et al.* Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PloS One* 2009 ; 4 : e8205.
- [1.22] DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 ; 17 : 2-11.
- [1.23] Moles L, Gómez M, Heilig H *et al.* Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PloS One* 2013 ; 8 : e66986.
- [1.24] Jiménez E, Marín ML, Martín R *et al.* Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008 ; 159 : 187-93.
- [1.25] Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life: intrauterine origin of meconium microbiota. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015 ; 105 : 265-77.
- [1.26] Hu J, Nomura Y, Bashir A *et al.* Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PloS One* 2013 ; 8 : e78257.
- [1.27] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 11971-5.
- [1.28] Bäckhed F, Roswall J, Peng Y *et al.* Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 690-703.
- [1.29] Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG *et al.* Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PloS One* 2014 ; 9 : e90784.
- [1.30] Pantoja-Feliciano IG, Clemente JC, Costello EK *et al.* Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. *ISME J* 2013 ; 7 : 1112-5.
- [1.31] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012 ; 486 : 222-7.
- [1.32] Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014 ; 63 : 559-66.
- [1.33] Penders J, Thijs C, Vink C *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 511-21.
- [1.34] Biasucci G, Benenati B, Morelli L *et al.* Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008 ; 138 : 1796S-800S.
- [1.35] Fallani M, Young D, Scott J *et al.* Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 77s-84.
- [1.36] Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011 ; 17 : 478-82.
- [1.37] Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013 ; 60 : 49-74.
- [1.38] LoCascio RG, Ninonuevo MR, Freeman SL *et al.* Glycoprofiling of bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides demonstrates strain specific, preferential consumption of small chain glycans secreted in early human lactation. *J Agric Food Chem* 2007 ; 55 : 8914-9.
- [1.39] Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW *et al.* Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem* 2010 ; 58 : 5334-40.
- [1.40] Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E *et al.* Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 2013 ; 4 : 17-30.
- [1.41] Hunt KM, Foster JA, Forney LJ *et al.* Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PloS One* 2011 ; 6 : e21313.
- [1.42] Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K *et al.* The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012 ; 96 : 544-51.
- [1.43] Vallès Y, Gosalbes MJ, de Vries LE *et al.* Metagenomics and development of the gut microbiota in infants. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; 18 (Suppl 4) : 21-6.
- [1.44] Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L *et al.* Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers - the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol* 2014 ; 90 : 791s-801.
- [1.45] Dogra S, Sakwinska O, Soh SE *et al.* Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015 ; 6 : e02419.

Reflux gastro-œsophagien

Frédéric Gottrand, Yvan Vandenplas

Points essentiels

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un phénomène physiologique défini par la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage. Il est très fréquent chez le nourrisson, chez qui il se manifeste surtout par des régurgitations.
- Il importe de distinguer le RGO physiologique s'accompagnant de régurgitations isolées qui ne nécessite aucun examen complémentaire, ni traitement médicamenteux du RGO maladie/pathologique.
- Le diagnostic de RGO est clinique devant les manifestations digestives évocatrices, bien que la clinique ne permette pas de distinguer un RGO primaire d'un RGO secondaire, induit notamment par une allergie aux protéines du lait de vache.
- En dessous de 8 ans, le diagnostic d'un RGO pathologique ne peut pas être établi sur l'anamnèse uniquement. La pH-métrie ou l'impédancemétrie ne sont indiquées que pour le diagnostic de RGO occulte ou pour contrôler l'efficacité du traitement. L'endoscopie digestive ne permet pas le diagnostic de RGO mais de sa complication principale, l'œsophagite peptique.
- Les épaississants diminuent les régurgitations.
- Aucuns des prokinétiques actuellement disponibles n'ont fait la preuve de leur efficacité, bien que la dompéridone n'ait été que peu étudiée.

ooo

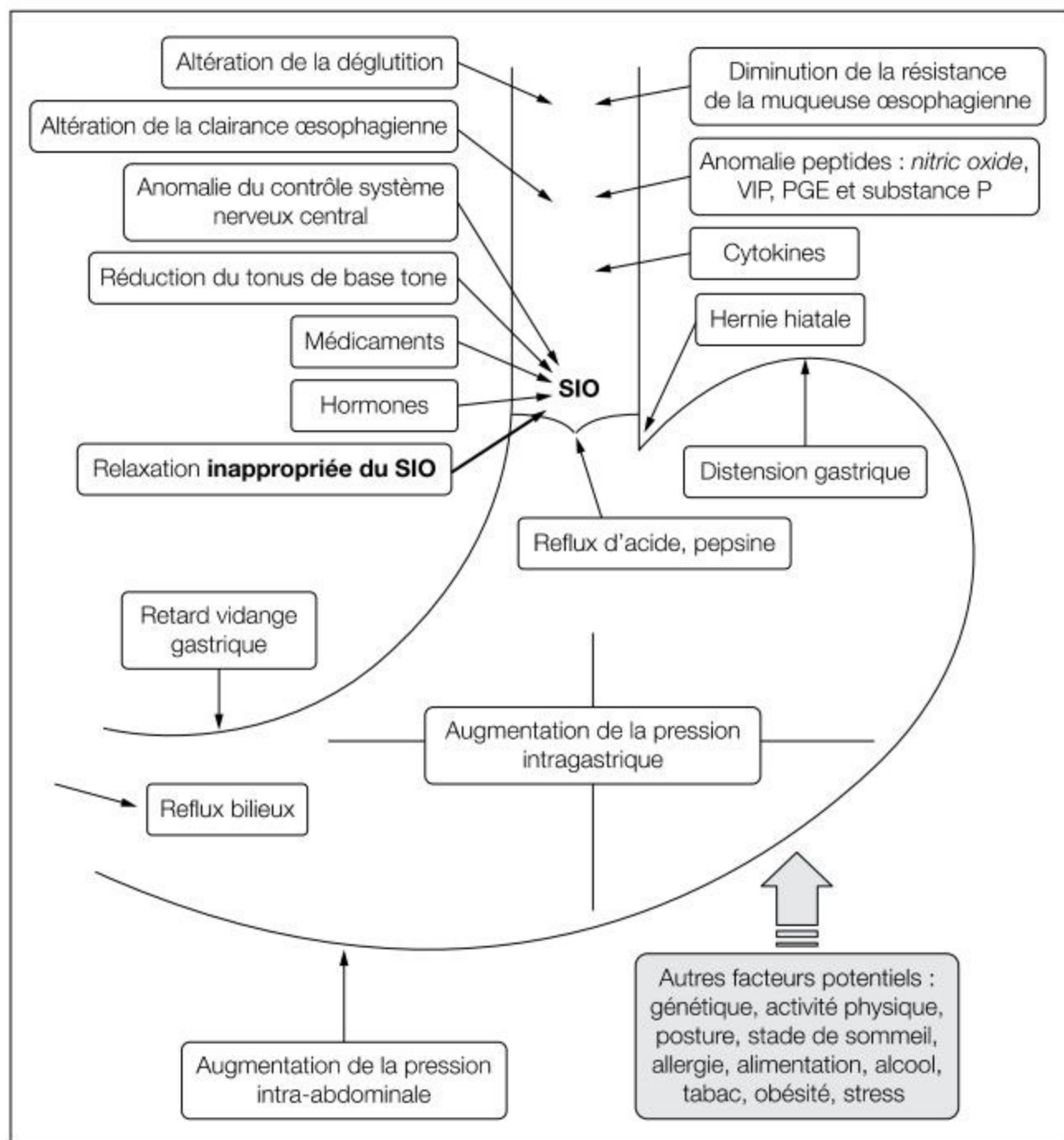
→ Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont efficaces sur l'œsophagite et les symptômes douloureux chez les enfants de plus de 1 an. Leur prescription doit rester raisonnée et de courte durée (< 2 mois). Toutes les études chez l'enfant en dessous de 1 an sont négatives.

→ La chirurgie a des indications rares pour des RGO non contrôlés ou dépendant du traitement médical, ou sur des terrains particuliers (maladies œsophagiennes congénitales, ORL ou pulmonaires).

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un phénomène physiologique défini par la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage. Il est très fréquent chez le nourrisson, chez qui il se manifeste, le plus souvent, par des régurgitations. Les régurgitations se définissent par l'extériorisation sans effort par la bouche du contenu gastrique. Le RGO est pathologique (= RGO maladie) quand le reflux est responsable de symptômes gênants ou de complications.

Physiopathologie

Le RGO est d'origine multifactorielle, le plus souvent fonctionnelle (fig. 2.1). Une disproportion entre le volume du réservoir gastrique chez le nourrisson et celui des aliments ingérés, le fait que les aliments sont liquides, la courte longueur de l'œsophage et la position dorsale sont les principales causes de RGO. À côté de ces facteurs mécaniques, les relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage sont le facteur fonctionnel le plus souvent en cause. Un défaut de vidange gastrique, un sphincter inférieur de



SIO : sphincter inférieur de l'œsophage ; PGE : prostaglandine E ; VIP : peptide vasoactif intestinal.

Figure 2.1 Facteurs impliqués dans la physiopathologie du RGO maladie.

l'œsophage court et hypotonique, une hyperpression abdominale sont également des facteurs impliqués dans la physiopathologie du RGO. Les facteurs anatomiques, tels qu'une hernie hiatale, sont très rarement retrouvés chez l'enfant, mais constituent un facteur de mauvais pronostic (mauvaise réponse au traitement, persistance du RGO au long cours).

Épidémiologie, histoire naturelle

La prévalence du RGO et les signes cliniques varient selon l'âge (tab. 2.1). Des régurgitations fréquentes (définies comme

plus de 3 par jour) s'observent chez 20 à 30 % des nourrissons durant les premiers mois de vie. On estime que dans le monde 20 à 25 % des parents consultent au moins une fois un médecin pour des régurgitations du nourrisson. La fréquence des régurgitations varie, cependant, largement en fonction de l'âge. Des régurgitations sont observées chez 50 % des nourrissons de moins de 3 mois, chez plus de 66 % des nourrissons à 4 mois, mais seulement chez 5 % d'entre eux à l'âge de 1 an. La majorité des régurgitations disparaissent spontanément à l'âge de 1 an, voire 18 mois. La disparition des régurgitations ne signifie cependant pas forcément que le RGO est guéri, et il existe actuellement quelques

Tableau 2.1 Symptômes du RGO en fonction de l'âge.

Signes	Nourrisson	Enfant	Adulte
Régurgitation	++++	+	+
Vomissement	++	++	+
Pyrosis	?	++	+++
Douleur épigastrique	?	+	++
Douleur rétrosternale	?	+	++
Dysphagie	?	+	++
Pleurs fréquents/Irritabilité	+++	+	-
Anémie/Melæna/Hématémèse	+	+	+
Refus/Difficultés alimentaires/Anorexie	++	+	+
Retard de croissance	++	+	-
Anomalies de posture/Syndrome de Sandifer	++	+	-
Hoquet persistant	++	+	+
Erosions dentaires	?	+	+
Enrouement/Pharyngite	?	+	+
Toux chronique/Pneumopathie d'inhalation	+	++	+
Wheezing/Laryngite/Otite	+	++	+
Laryngomalacie/Stridor/Croup	+	++	-
Asthme/Sinusite	-	++	+
Sténose laryngée/Nodules cordes vocales	-	+	+
Malaise grave/Mort subite/Apnée/Désaturation	+	-	-
Bradycardie	+	?	?
Troubles du sommeil	+	+	+
Altération de la qualité de vie	++	++	++
Œsophagite	++	++	++
Sténose œsophagienne	-	+	+
Barrett/Adénocarcinome de l'œsophage	-/-	+/-	+/+

+++ : très fréquent ; ++ : fréquent ; + : possible ; - : absent ; ? : inconnu.

données suggérant que le RGO peut, chez certains enfants, se prolonger plusieurs années, voire durant l'âge adulte [2.1]. Une étude épidémiologique descriptive observationnelle a récemment évalué la prévalence du RGO en France chez les nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans [2.2]. Le diagnostic du RGO était laissé volontairement à la libre appréciation du médecin, afin d'obtenir une meilleure représentation de la réalité des pratiques, et en raison de

l'absence de critères diagnostiques stricts du RGO de l'enfant. Cependant la séparation du RGO physiologique ou maladie basée sur la clinique et l'appréciation des médecins n'est pas forcément fiable [2.3]. La fréquence globale du RGO (physiologique et maladie) est de 32 % chez le nourrisson de moins de 1 an, 8 % chez l'enfant de 1 à 11 ans et 11 % chez l'adolescent, soit une prévalence de 10,3 % sur l'ensemble de la population des moins de 18 ans en France (correspondant à

1 406 525 enfants). Les régurgitations sont le symptôme le plus fréquent chez le nourrisson alors que le pyrosis est le signe principal chez l'enfant de plus de 12 ans.

Diagnostic positif, examens complémentaires

Le diagnostic de RGO peut-être posé sur l'anamnèse et l'examen clinique, et les examens complémentaires ne doivent être proposés qu'aux enfants chez qui la clinique n'est pas évocatrice ou univoque. La pH-métrie de longue durée, réalisée de préférence en ambulatoire, reste l'examen de référence pour le diagnostic de RGO pathologique, et c'est l'examen dont les performances diagnostiques ont été le mieux établies [2.4]. L'examen enregistre chaque épisode d'acidité (aussi bien reflux qu'ingestion) dans l'œsophage, et il est possible, par un marqueur d'événements sur le boîtier, de corrélérer éventuellement la survenue d'un épisode de reflux acide à une manifestation clinique (toux, bradycardie, pleurs...). Un enregistrement prolongé d'au moins 18 heures est nécessaire pour interpréter l'examen de façon fiable. Il est alors possible de calculer le pourcentage de temps passé à $\text{pH} < 4$ sur le temps total d'enregistrement définissant l'index de reflux, critère le plus robuste de définition du RGO chez l'enfant, qui, en comparaison avec des normes, permet le diagnostic du RGO acide et d'en mesurer l'importance (fig. 2.2). Classiquement, le nombre d'épisodes de reflux, la durée du plus long reflux et le nombre de reflux

de plus de 5 minutes sont aussi rapportés. Un autre paramètre intéressant est la surface en dessous du $\text{pH} 4,0$, qui est associée au risque d'avoir une œsophagite peptique. Des normes de la pH-métrie existent chez l'enfant, mais les valeurs normales ont été établies avec des électrodes en verre, qui ne sont plus utilisées. Actuellement deux types de sondes sont utilisés : les électrodes ISFET (*ion sensitive field electronic transducer*) et antimoine. Les électrodes ISFET sont un peu plus fiables, mais ont une partie rigide assez longue rendant difficile le passage nasal chez des nourrissons. Les électrodes antimoine existent avec un ou deux capteurs distants de 5 ou 10 cm, permettant une pH-métrie double canal. Comparées à des électrodes en verre, les électrodes antimoine ne mesurent qu'environ la moitié des épisodes acides ; les résultats avec les électrodes ISFET sont intermédiaires. Quand on utilise des électrodes antimoine, on peut ainsi extrapoler qu'un index de reflux $< 3\%$ est normal, et au-dessus de 7% probablement anormal. Un autre variable très important est la définition d'une « population normale ». Si on considère comme « normale » une population de nourrissons qui ne régurgite pas, la population sélectionnée sera « trop » normale puisque la plupart des nourrissons régurgitent. À l'inverse, si on prend comme population normale des nourrissons qui ne sont pas traités pour le RGO, des valeurs pathologiques seront incluses dans les normes. La pH-métrie doit être réalisée sans traitement antireflux (arrêt au moins 72 heures avant le traitement par IPP et 48 heures pour les anti-H2) pour faire

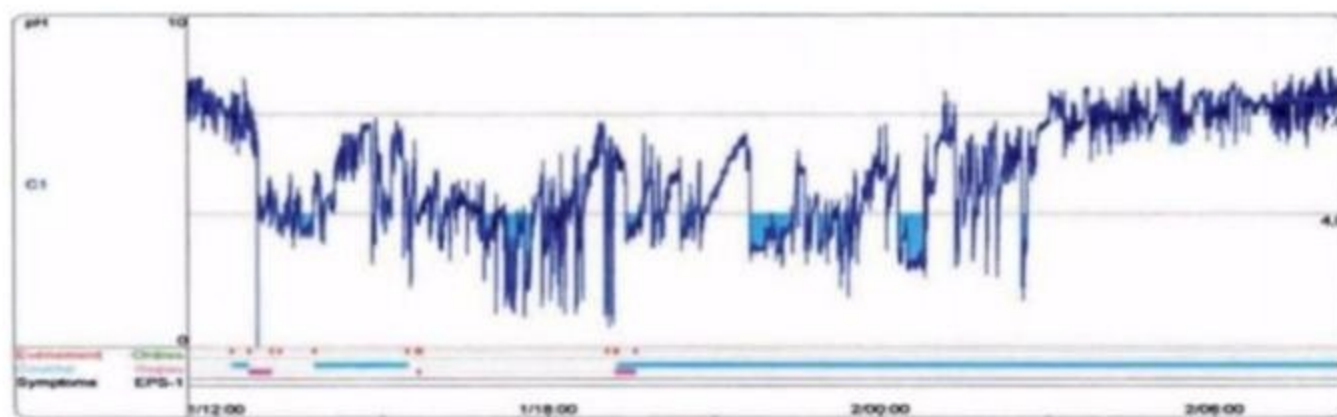


Figure 2.2 pH-métrie œsophagienne de longue durée. La ligne oscillante représente la variation du pH œsophagien en fonction du temps. Par convention à chaque fois que le pH œsophagien descend en dessous de 4 pendant plus de 30 secondes, un épisode de RGO acide est mesuré. Le pourcentage de temps passé en dessous de 4 définit l'index de reflux (zone colorée en bleu). Il est dans cet exemple à 31% , signifiant un RGO acide pathologique.

le diagnostic de RGO. Il est parfois utile de la faire sous traitement pour savoir si le RGO acide persiste malgré le traitement, en vue d'une indication chirurgicale par exemple.

À côté de la pH-métrie, qui reste l'examen de référence pour l'exploration du RGO acide, la pH-impédancemétrie œsophagienne est une technique récente composée d'une pH-métrie classique combinée avec une impédancemétrie, technique qui mesure les variations de conductivité des milieux. Elle mesure l'impédance entre les cellules œsophagiennes ; le passage du bol alimentaire dans l'œsophage fait descendre l'impédance entre les cellules, le passage de l'air augmente l'impédance. Chez l'enfant, l'électrode œsophagienne contient en général 6 canaux d'impédance ; la direction dans laquelle une chute d'impédance est observée permet donc de distinguer un reflux d'une déglutition. Une pH-impédancemétrie permet donc de mesurer les reflux acides et non-acides. L'impédancemétrie est de plus en plus utilisée en clinique pour rechercher la corrélation temporelle entre des symptômes, tels qu'une toux et des épisodes de RGO acides ou non acides [2.5]. Cependant c'est une technique coûteuse, consommatrice de temps et pour laquelle les normes ne sont pas disponibles, et dont les performances diagnostiques pour le RGO ne sont pas encore établies [2.4]. Actuellement la pH-impédancemétrie reste une technique de recherche clinique. Le fait que l'arsenal thérapeutique médicamenteux actuel est quasiment restreint à des médicaments anti-acides, limite encore l'utilité de la pH-impédancemétrie en pratique clinique : il est, en effet, établi que les IPP ne diminuent pas le nombre d'épisodes de RGO, mais changent uniquement le pH de ces épisodes. De plus, les données dans la littérature qui suggèrent un rôle physiopathologique du RGO non-acide restent très limitées, à l'exception peut-être de la détermination du RGO dans les voies respiratoires chez l'enfant en nutrition entérale continue.

Le transit œsogastroduodénal est un examen peu sensible et spécifique pour le diagnostic du RGO. Il présente cependant encore l'intérêt d'une accessibilité plus grande que la pH-métrie et de pouvoir mettre en évidence une malformation anatomique (rare chez l'enfant) de l'œsophage ou de l'estomac.

La scintigraphie est un examen qui étudie le reflux pendant la première heure post-prandiale et limite donc son intérêt pour le diagnostic de RGO pathologique. Bien que

quelques articles suggèrent l'utilité de cet examen chez des enfants où une aspiration pulmonaire est suspectée, la majorité des études conclue à la faible utilité de cet examen. Enfin pour des raisons éthiques, des valeurs normales n'ont pas été établies.

L'échographie est un examen peu coûteux et disponible, qui peut apporter des informations en faveur d'un RGO (élimine des diagnostics différentiels, mesure la longueur et l'épaisseur de l'œsophage abdominal ainsi que l'angle gastro-œsophagien). Cependant, il est très opérateur dépendant et les critères de définition du RGO ne sont pas standardisés [2.6].

En cas de suspicion d'œsophagite, l'endoscopie digestive haute permet d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic, voire d'évoquer un diagnostic différentiel (allergie, œsophagite à éosinophiles...), par la réalisation de biopsies œsophagiennes et/ou gastriques (fig. 2.3). L'intérêt de l'histologie est surtout pour confirmer ces diagnostics différentiels. Cet examen ne fait pas le diagnostic du RGO mais de ses conséquences. La présence d'érosions de la muqueuse œsophagienne au niveau de la jonction gastro-œsophagienne est indispensable pour poser le diagnostic d'œsophagite de reflux. Un érythème de la muqueuse ou une ligne Z irrégulière ne sont pas de paramètres fiables pour diagnostiquer une œsophagite. Il est important de grader la sévérité de l'œsophagite par une des classifications existantes, comme la classification de Hetzel-Dent ou celle de Los Angeles. Une muqueuse œsophagienne normale n'exclut pas une pathologie de reflux non érosive.



Figure 2.3. Œsophagite ulcérée avec ulcération longitudinale (flèches) et béance cardiale à l'endoscopie.

Diagnostic différentiel

Des régurgitations, présentes dès la période néonatale, influencées par les repas et la position chez un nourrisson qui ne présente pas d'autre symptôme, suffisent au diagnostic de RGO physiologique et n'évoque aucun diagnostic différentiel. La démarche est toute autre devant des vomissements (parfois présents dans le RGO pathologique), qui ouvre le chapitre des pathologies chirurgicales (surtout s'ils sont bilieux évoquant brides, invaginations, volvulus du grêle sur méésentère commun, ou alimentaires, et avec un intervalle libre évoquant une sténose hypertrophique du pylore), ou des nombreuses affections médicales responsables de vomissements (allergie, HTA, pneumopathie, hypertension intracrânienne, migraine, infection urinaire ou ORL...).

Devant un nourrisson présentant régurgitations et vomissements, un des diagnostics les plus fréquents à évoquer est l'allergie aux protéines du lait de vache (voir chapitre 3). L'allergie aux protéines du lait de vache peut, en effet, être responsable de troubles de la motricité œsogastrique, et la différenciation entre allergie et RGO n'est pas facile [2.7]. En faveur de ce diagnostic, on recherchera des antécédents allergiques chez les parents ou la fratrie, le début des symptômes dans les 2 semaines qui suivent l'introduction des protéines du lait de vache dans l'alimentation, des signes allergiques associés (wheezing, eczéma), une diarrhée et une mauvaise croissance staturopondérale. En cas d'allergie suspectée, le traitement consiste en un régime d'élimination. Un hydrolysate extensif est le traitement de première intention.

Chez l'enfant de plus de 4, 5 ans, un RGO pathologique d'apparition retardée, résistant au traitement médical devra faire évoquer le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles (voir chapitre 3), surtout en cas de dysphagie ou de blocage alimentaire associés. Les autres diagnostics différentiels sont l'achalasie ou méga-œsophage idiopathique (voir chapitre 4), une gastrite ou un ulcère (voir chapitre 6), plutôt observés chez l'enfant et l'adolescent. Des vomissements nocturnes ou le matin au réveil doivent toujours évoquer une pathologie intracérébrale.

Traitement du RGO

Réassurance

La majorité des nourrissons présentent des régurgitations simples, peu abondantes, qui disparaîtront spontanément avec l'âge. Les explications, la réassurance de la famille sont les premières mesures à prendre et suffisent dans ces cas.

Mesures diététiques et l'épaississement

La correction des erreurs diététiques, en particulier les excès de volume, est la deuxième mesure à entreprendre. L'épaississement est réalisé de préférence avec des laits épaissis (laits antirégurgitations « AR ») à la caroube ou avec de l'amidon, mais peut aussi être obtenu avec des épaississants (farine de graines de caroube, pectine, cellulose...) rajoutés dans le biberon. Les études réalisées avec les épaississants montrent clairement une efficacité sur le symptôme régurgitation, mais l'absence de toute efficacité sur le RGO par lui-même (la plupart des études montrent que l'index de reflux n'est pas modifié ; une minorité montre une diminution ; aucune étude suggère une augmentation). Les épaississants sont à tort considérés comme peu coûteux et anodins. Quelques effets secondaires ont, en effet, été décrits : selles molles avec la caroube, ballonnements, constipation avec l'amidon, bœzard gastrique chez le prématuré.

Position

La position ventrale anti-Trendelenbourg est de loin la position la plus efficace sur le RGO. Mais cette position est aussi clairement associée au risque accru de mort subite, raison pour laquelle elle n'est plus recommandée. Le fait de coucher les enfants en position dorsale a permis une diminution importante de la fréquence de la mort subite. Les résultats de pH-impédancemétrie ont montré qu'une position latérale droite ou gauche diminue le RGO, malgré une vidange gastrique retardée. Cependant, le risque de mort subite en position latérale semble un peu plus élevé que la position dorsale. Un « lit antireflux » avec une inclinaison de 40° ou 50° a été développé et semble efficace, mais il est peu pratique.

Prokinétiques

Le seul prokinétique disponible actuellement (dompéridone), n'a été que peu étudié, et n'a pas pu démontrer son efficacité par rapport au placebo. Cependant du fait de sa bonne tolérance, il est le médicament le plus utilisé dans le RGO chez l'enfant en France [2.2]. Des effets secondaires extrapyramidaux ont rarement été observés ; plus récemment un allongement de l'intervalle QT a été démontré chez le nouveau-né et le nourrisson, similaire à celui induit par le cisapride [2.8, 2.9]. Le métoclopramide, médicament difficile à utiliser, compte tenu de la fréquence de ses effets secondaires et l'étroitesse de la marge entre dose efficace et dose toxique, est contre-indiqué en France chez le patient de moins de 18 ans, depuis février 2012. Le cisapride responsable de raccourcissement de l'intervalle RR et de potentiels troubles du rythme cardiaque (torsade de pointe) a été définitivement retiré du marché français en mars 2011. Des nouveaux prokinétiques agonistes 5-HT₄ sont actuellement en étude phase 2, phase 3 chez l'adulte et prochainement chez l'enfant.

Anti-acides

Les anti-acides n'ont pas d'efficacité directe sur le RGO mais sur l'œsophagite ou sur certains symptômes comme le pyrosis. Les effets secondaires les plus habituels sont des troubles du transit (constipation) ; ils peuvent interagir avec l'absorption de certains médicaments, et exposer à une intoxication par l'aluminium en cas d'utilisation très prolongée.

Antisécrétoires

Les antisécrétoires sont représentés par les anti-H₂ (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine), quasiment plus utilisés en pratique, et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP ; oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlanprazole). Les IPP sont des dérivés benzimidazolés, qui se concentrent dans le canalicule intracellulaire de la cellule pariétale gastrique. Ils se lient de façon irréversible au complexe enzymatique H⁺-K⁺-ATPase (pompe à protons) et inhibent profondément la production d'acide. Les IPP peuvent être considérés comme des prodrogues, car en milieu très acide, la protonation de la

molécule déclenche une série de réactions qui aboutissent à la forme active de l'IPP. La forme active sulfonamide cyclique se lie de façon irréversible et covalente aux groupes thiol cystéine de l'enzyme H⁺-K⁺-ATPase, qui devient non fonctionnelle. L'activité de cette enzyme n'est restaurée que par la synthèse par la cellule pariétale gastrique d'un nouveau complexe enzymatique H⁺-K⁺-ATPase. Le *turnover* de la H⁺-K⁺-ATPase est constant, avec une demi-vie de 48 heures chez l'adulte. Pris *per os*, les IPP peuvent être prématurément convertis en forme active de la molécule dans l'environnement acide de l'estomac, et alors ne jamais atteindre la H⁺-K⁺-ATPase intracellulaire. C'est la raison pour laquelle les IPP se présentent sous forme de (micro) granules ou tablettes gastroprotégées, qu'il n'est donc pas possible de déconditionner (écrasement) ou d'utiliser la forme IV *per os* sous peine d'inactivité du médicament. Avec ces formes gastroprotégées, l'absorption ne commence que dans l'environnement très alcalin du duodénum. Ils sont quasi complètement absorbés au niveau de l'intestin grêle.

Les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques par voie orale sont actuellement bien connues chez l'enfant de plus de 1 mois pour le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et l'esoméprazole, ces trois dernières molécules ayant actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les données pharmacologiques par voie IV sont très peu nombreuses et se limitent à l'oméprazole et au pantoprazole chez l'enfant en situation de réanimation [2.10]. Les IPP sont métabolisés par les isoformes CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P-450 hépatique en métabolites inactifs (sulfide, sulfone et hydroxymétabolites), excrétés dans les urines. Les IPP sont rapidement absorbés (T_{max} = 1-3 h), et métabolisés (demi-vie : 0,6-2 h). Chez l'enfant et l'adolescent, les paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ceux de l'adulte pour l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, et le rabeprazole, avec cependant des variations selon l'âge et/ou le poids pour l'oméprazole, l'esoméprazole et le rabeprazole. Il existe une grande variabilité dans les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant, en partie expliquée par des polymorphismes des enzymes CYP2C19 et CYP3A4 et par l'immaturité de ces systèmes chez le nourrisson de moins de 4 mois. Les maladies hépatiques et l'insuffisance rénale ne modifient pas la pharmacocinétique des

IPP et ne justifient donc pas de réduction de dose, avec cependant des précautions en cas d'insuffisance hépatique aiguë sévère.

L'oméprazole a l'AMM en France à partir de l'âge de 1 an pour l'œsophagite prouvée, le pantoprazole à partir de l'âge de 12 ans pour l'œsophagite, la prévention de la récurrence d'œsophagite ainsi que le RGO symptomatique, l'esoméprazole les mêmes indications que le pantoprazole mais dès l'âge de 1 an. Les études récentes chez le nourrisson de 1 mois à 1 an n'ont pas montré d'efficacité des IPP sur la prévention de la récurrence des symptômes du RGO [2.11]. Il n'y a que très peu d'études chez le nouveau-né à terme et prématuré [2.12]. Les IPP n'ont pas d'effet sur le RGO mais sur la sécrétion acide et donc sur le pyrosis et l'œsophagite. Les IPP ont très peu d'effets secondaires à court terme (céphalée, douleur abdominale, vomissement, diarrhée), mais il existe encore insuffisamment de données sur leur utilisation au très long cours en pédiatrie [2.11].

Chirurgie

La chirurgie a des indications rares et bien codifiées. Les indications se limitent le plus souvent à des groupes sélectionnés de patients présentant des symptômes graves, comme l'aspiration massive, l'apnée, le malaise grave mettant la vie de l'enfant en danger, et les enfants chez qui le traitement médical ne contrôle pas le RGO, ou en cas de dépendance prolongée au traitement médical. En pédiatrie c'est l'intervention de Nissen qui est la plus fréquemment réalisée, bien que l'expérience du chirurgien pour une technique semble être le facteur le plus déterminant du résultat de l'intervention. Ces « interventions antireflux » se font habituellement par cœlioscopie qui nécessite une hospitalisation de courte durée. Si le Nissen est trop serré, les patients peuvent présenter une dysphagie par sténose œsophagienne ou un *gas bloat syndrome* correspondant à une distension gastrique aiguë par impossibilité d'éructer ou de vomir. Une hypoglycémie post-prandiale tardive se voit chez 24 % des enfants opérés par fundoplication, mais reste probablement le plus souvent asymptomatique [2.13]. Hypoglycémie et diarrhée/douleur post-prandiale sont des manifestations du *dumping syndrome*, lié à des troubles de la vidange gastrique et dysrégulation de la sécrétion de l'insuline. Le *dumping syndrome*

est souvent transitoire (quelques semaines), mais parfois prolongé (plusieurs mois à plusieurs années) [2.13]. Le traitement repose sur des mesures diététiques : repas fractionnés et fréquents, maizéna, pectine. En cas d'échec des traitements médicamenteux, octéotride, acarbose ou une alimentation entérale continue peuvent être nécessaires.

Indications thérapeutiques

Un RGO chez un nourrisson sans signe d'œsophagite, de malaise, ne s'explore pas, il est physiologique. Détecter la suralimentation, mettre en place des mesures de puériculture (tétine, éructation au cours des repas, bonne position, acheter des bavoirs, prendre patience...). Il faut alors rassurer la famille et expliquer que les signes disparaîtront spontanément vers l'âge de 1 an, voire 18 mois.

Dans le RGO maladie, en cas de régurgitations gênantes, on peut utiliser des laits épaissis avant de penser médicaments. La dompéridone peut être prescrite seule ou associée à des anti-acides (habitude franco-française qui n'a jamais été réellement évaluée), mais l'efficacité de ces médicaments n'a pas été démontrée dans le RGO de l'enfant. En cas de RGO symptomatique ou de suspicion d'œsophagite, les IPP (esoméprazole à partir de 1 an, pantoprazole à partir de 12 ans) peuvent être prescrits pour des périodes courtes de 4 à 6 semaines. En cas de non-réponse au traitement, un diagnostic différentiel doit être évoqué et le recours à des examens complémentaires éventuels.

En cas de signes d'œsophagite (douleurs pendant le biberon, hématurie, mauvaise croissance, pyrosis) une endoscopie est préférable avant traitement antisécrétoire. L'oméprazole et l'esoméprazole ont l'AMM dans cette indication, en France, chez l'enfant de plus de 1 an, le pantoprazole à partir de l'âge de 12 ans. Une autre position plus pragmatique est, en cas de signe clinique évoquant une œsophagite, de proposer un traitement d'épreuve par les antisécrétoires sans réaliser d'endoscopie préalable. Si cette attitude est retenue, il faut cependant évaluer l'efficacité au bout de 2 semaines, remettre en cause le diagnostic en cas de non-réponse au traitement (pratiquer alors une endoscopie ou évoquer un autre diagnostic, par exemple l'allergie aux protéines du lait de vache ou une œsophagite à éosinophiles), et en tout cas ne pas prolonger ce traitement plus de 4 à 6 semaines.

Il n'existe que peu de données sur l'innocuité des IPP au long cours chez l'enfant [2.14, 2.15]. Les effets secondaires les plus établis au long cours sont des polypes ou des hyperplasies gastriques probablement liés à l'hypergastrinémie constante (mais qui ne porte pas de risque de dégénérescence), une augmentation de la fréquence des pneumopathies communautaires et des diarrhées infectieuses. Plus discutés sont les effets potentiels sur la minéralisation osseuse et un risque accru d'allergie alimentaire. L'utilisation au long cours des IPP dans le RGO de l'enfant n'est actuellement pas recommandée. Cependant dans des manifestations respiratoires ou ORL rattachées à un RGO, un traitement de quelques semaines à quelques mois par un IPP peut être discuté, compte tenu de l'absence actuelle d'alternative thérapeutique et de l'excellente tolérance habituelle de ces médicaments. Les risques sont de prescrire des IPP trop largement et de manière trop prolongée sans avoir fait un minimum d'investigations visant à établir l'existence du RGO et le bénéfice potentiel de ces médicaments [2.16].

La chirurgie est indiquée en cas de RGO sévère (œsophagite récidivante ou résistante, malaise grave résistant au traitement) ou de RGO du grand enfant dépendant du traitement médical.

En pratique des traitements médicamenteux sont prescrits chez la quasi-totalité des enfants en France, qu'ils aient un RGO physiologique ou un RGO maladie [2.2]. Si on observe avec l'âge une diminution de l'utilisation des alginates/antiacides et des prokinétiques, à l'inverse il existe une augmentation avec l'âge de l'utilisation des IPP, près des deux tiers des adolescents présentant un RGO reçoivent un IPP.

Œsophage de Barrett, adénocarcinome œsophagien

Certaines populations d'enfants ont des RGO sévères et prolongés et sont à risque de développer un œsophage de Barrett (tab. 2.2), alors que la prévalence de l'œsophage de Barrett est très rare (1,4 % des endoscopies présentaient une métaplasie gastrique et 0,12 % une métaplasie intestinale) chez les enfants ayant eu une endoscopie mais ne

présentant pas d'anomalie neurologique ni d'atrésie de l'œsophage [2.17]. L'exposition prolongée pendant plusieurs décades de la muqueuse œsophagienne à l'acide (mais aussi aux sels biliaires) est le principal facteur incriminé dans le développement d'un œsophage de Barrett, qui est caractérisé par le remplacement de la muqueuse malpighienne de l'œsophage, par une métaplasie de type gastrique ou intestinal [2.18]. L'œsophage de Barrett peut évoluer vers une dysplasie de bas, puis de haut grade et enfin vers l'adénocarcinome de l'œsophage, dont le pronostic reste très sombre (15 % de survie à 5 ans). Si les observations d'adénocarcinome de l'œsophage restent rares en pédiatrie, plus de 50 % des cas rapportés étaient métastatiques au diagnostic. L'amélioration du pronostic de vie de certaines affections chroniques pédiatriques (tab. 2.2) qui justifie une transition à l'âge adulte, laisse penser que la prévalence du cancer de l'œsophage augmentera dans ces populations dans un avenir proche. Enfin, des progrès majeurs ont été faits dans les traitements endoscopiques des dysplasies de haut grade et de cancer *in situ* (mucosectomie ou techniques d'ablation), permettant un traitement conservateur à une phase moins évoluée de la maladie. Ceci justifie donc, dans les populations présentant un RGO sévère et prolongé, d'envisager un suivi endoscopique régulier tout au long de la vie [2.19].

Tableau 2.2 Populations pédiatriques à risque de développer un œsophage de Barrett.

- Polyhandicap
- Mucoviscidose
- Chimiothérapie
- Prématurnité
- RGO prolongé
- Atrésie de l'œsophage

Conclusion

Si le RGO est une affection fréquente, physiologique et transitoire chez bon nombre d'enfants, il peut être responsable de symptômes gênants ou de complications et se prolonger tout au long de l'enfance. Dans l'attente de prokinétiques efficaces disponibles chez l'enfant, le traitement du RGO maladie repose sur les IPP.

Références

- [2.1] Winter HS, Illueca M, Henderson C, Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scand J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1157-68.
- [2.2] Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F *et al.* Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 : 1767-73.
- [2.3] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C *et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines : joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 49 : 498-547.
- [2.4] van der Pol RJ, Smits MJ, Venmans L *et al.* Diagnostic accuracy of tests in pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 983-7.
- [2.5] Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM *et al.* Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children : ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 230-4.
- [2.6] Savino A, Cecamore C, Matronola MF *et al.* US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Radiol* 2012 ; 42 : 515-24.
- [2.7] Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G *et al.* Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : 1105-9.
- [2.8] Vieira MC, Miyague NI, Van Steen K *et al.* Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : 494-6.
- [2.9] Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C *et al.* Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008 ; 153 : 663-6.
- [2.10] Litalien C, Theoret Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 : 441-66.
- [2.11] van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP *et al.* Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011 ; 127 : 925-35.
- [2.12] Omari TI, Haslam RR, Lundborg P *et al.* Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 41-4.
- [2.13] Calabria AC, Gallagher PR, Simmons R *et al.* Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 597-601. e1.
- [2.14] Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008 ; 53 : 385-93.
- [2.15] Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007 ; 150 : 262-7, 267.e1.
- [2.16] Mouterde O, Chouraqui JP, Ruemmele F *et al.* Cessons de prescrire des inhibiteurs de pompe à proton pour suspicion de reflux gastro-œsophagien, en dehors des indications justifiées !. *Arch Pediatr* 2014 ; 21 : 686-9.
- [2.17] Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M *et al.* Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 875-80.
- [2.18] Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U *et al.* A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1278-95 ; quiz 1296.
- [2.19] Jeurnink SM, van Herwaarden-Lindeboom MY, Siersema PD *et al.* Barrett's esophagus in children: does it need more attention? *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 682-7.

Allergie alimentaire – Œsophagite à éosinophiles

Christophe Dupont, Alain Lachaux

Points essentiels

- Un des principaux rôles du système immunitaire digestif est de reconnaître les protéines alimentaires étrangères à l'organisme et d'induire leur tolérance.
- L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente chez l'enfant, mais son incidence et sa prévalence ne sont pas parfaitement connues.
- Les manifestations de type anaphylactique peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- Chez le nourrisson, les manifestations digestives sont les plus fréquentes et très variées, et non spécifiques, vomissements, signes évoquant un reflux gastro-œsophagien (RGO), diarrhée, constipation.
- Les tests cutanés (*skin prick tests*), et patchs tests n'explorent pas les mêmes types d'allergie et ne suffisent pas à porter le diagnostic d'allergie alimentaire.
- Le taux des IgE spécifiques d'un allergène responsable identifié peut, dans certaines situations, permettre de suivre l'évolution d'une allergie alimentaire.
- Le diagnostic de certitude n'est porté que par les tests de provocation par voie orale.
- Le traitement repose sur le régime d'exclusion qui doit s'adapter aux goûts de l'enfant, éviter la présence d'allergène caché et respecter l'équilibre nutritionnel. Sa tolérance et son efficacité nutritionnelle doivent être évaluées après quelques semaines de prise en

ooo

charge, puis tout au long de la poursuite du régime.

→ Le traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) repose sur l'exclusion stricte des protéines du lait de vache et la prescription de première intention d'une préparation de type hydrolysât extensif de protéines. Les préparations hypoallergéniques (HA) ne sont pas adaptées au traitement. Les préparations à base de protéines de soja n'ont de place qu'après l'âge de 6 mois, sous réserve de la vérification d'une bonne tolérance clinique. Les préparations à base d'acides aminés sont réservées à des APLV qui ne répondent pas favorablement à un ou plusieurs hydrolysats.

→ L'évolution naturelle de l'allergie alimentaire se fait souvent vers une acquisition de la tolérance, dans un délai variable suivant les allergènes en cause. L'allergie à l'arachide, aux fruits à coques, au poisson et aux crustacés tend à persister toute la vie.

→ L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est observée chez l'enfant et l'adulte jeune, surtout de sexe masculin. Son diagnostic repose sur la réalisation de biopsies œsophagiennes multiples et étagées.

→ L'EoE doit être systématiquement évoquée en cas d'impaction alimentaire, de dysphagie ou de RGO résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons. Son traitement est basé sur l'éviction des allergènes alimentaires incriminés et/ou sur les corticoïdes topiques.

Allergie alimentaire

Les allergies alimentaires sont de plus en plus fréquentes chez l'enfant dans les pays industrialisés. Elles pourraient toucher jusqu'à 8 % des enfants de moins de 3 ans. Les facteurs rendant compte de cette augmentation d'incidence ne sont pas connus : évolution de l'environnement, prescription fréquente d'antibiotiques, modification des habitudes alimentaires... [3.1]. L'incidence réelle des allergies alimentaires reste cependant mal connue car le diagnostic de certitude est difficile à établir et/ou nécessite des investigations parfois lourdes. L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la plus précoce et la plus fréquente des allergies alimentaires dans la première année de la vie, et affecte 2,5 à 7,5 % des enfants. Sa symptomatologie est extrêmement variable, allant du choc anaphylactique à la dysmotricité digestive, qu'il s'agisse de manifestations évoquant un reflux gastro-œsophagien (RGO) et/ou de constipation. Plusieurs recommandations nationales ou internationales sur le diagnostic et la prise en charge de l'APLV ont été récemment publiées [3.2-3.5].

Physiopathologie

La muqueuse intestinale est au contact de tous les antigènes alimentaires ingérés quotidiennement. Le rôle majeur du système immunitaire est de reconnaître ces protéines étrangères et d'induire leur tolérance. Le microbiote intestinal joue certainement un rôle dans cette « tolérance orale ». En l'absence de cette « tolérance orale », la réponse est une réaction allergique de la muqueuse digestive à ces antigènes alimentaires, aiguë ou chronique comme dans la pathologie à éosinophiles. La réponse immunologique vis-à-vis des antigènes alimentaires peut être IgE-médiée, responsable de réactions de type immédiat, ou non IgE-médiée, à médiation cellulaire, de type plus tardif, ou encore mixte, associant les deux mécanismes. Les manifestations cliniques sont donc très diverses et dépendent du type de réaction allergique.

Manifestations cliniques

La complexité de l'allergie alimentaire est illustrée par le caractère polymorphe des réponses possibles au même allergène. Tandis que certains patients présentent une

réaction immédiate et généralisée pour l'ingestion d'une quantité infime de l'aliment, d'autres présentent des manifestations retardées et limitées au tube digestif, à la peau ou à l'appareil respiratoire. Une description des manifestations cliniques de l'allergie alimentaire selon le mécanisme est proposée dans le **tableau 3.1** [3.1].

Manifestations générales ou anaphylactiques

Les manifestations anaphylactiques surviennent en général dans l'heure, voire les minutes suivant l'ingestion de l'aliment. Habituellement, plus la réaction est précoce, plus elle est sévère. Elle peut être :

- locale : syndrome oral avec « prurit » intra-buccal, et/ou digestive, associant généralement douleurs abdominales intenses et vomissements ;
- généralisée et modérée : urticaire, prurit, œdème de Quincke ;
- généralisée et sévère : apparition de difficultés respiratoires, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance.

Manifestations digestives

Les manifestations digestives peuvent être schématiquement classées en trois types de réactions selon les mécanismes immuno-allergiques, eux-mêmes diversement associés (**tab. 3.1**) :

- l'hypersensibilité immédiate est responsable de nausées, douleurs abdominales et vomissements 1 à 2 heures après l'ingestion de l'aliment, suivis ou non d'une débâcle diarrhéique 2 à 6 heures après le repas. Ces réactions sont IgE-médiées et constituent l'anaphylaxie digestive ;
- les pathologies à éosinophiles, IgE et/ou non IgE-médiées, concernent l'œsophagite à éosinophiles (EoE, traitée dans la deuxième partie de ce chapitre), la gastrite ou la gastroentéro-colite, avec une symptomatologie qui dépend du segment du tube digestif atteint. Nausées et vomissements dominant en cas de gastrite à éosinophiles, alors qu'en cas d'atteinte intestinale, s'y associent diarrhée et douleurs abdominales. Une constipation sévère peut être la manifestation d'une colite à éosinophiles se traduisant par la présence d'éosinophiles dans la muqueuse rectale, en général à un taux supérieur à 20 éosinophiles/champ à fort grossissement (HPF), qui disparaît

après la mise en place d'un régime d'exclusion. La rectocolite allergique aux protéines du lait de vache se manifeste par des rectorragies survenant chez un nourrisson,

même s'il est allaité exclusivement, qui disparaissent le plus souvent à la réduction ou l'arrêt de la consommation de lait de vache par l'enfant ou par la mère ;

Tableau 3.1 Manifestations cliniques de l'allergie alimentaire selon le mécanisme (d'après [3.1, 3.3, 3.6]).

Syndrome	Points clés	Autres mécanismes immuns	Âge	Aliments concernés	Évolution naturelle
IgE-dépendant (réactions aiguës)					
Urticaire/ Œdème de Quincke	Déclenché par l'ingestion ou le contact direct avec la peau		Enfant > adulte	Allergènes majeurs surtout	Guérison selon l'allergène (lait > œuf > arachide)
Syndrome oral (lié au pollen)	Prurit et œdème modéré de la bouche, rarement du pharynx, exceptionnellement choc anaphylactique Augmente à la saison pollinique	Sensibilisation au pollen et réaction locale au contact de fruits et légumes dont les antigènes croisent avec le pollen (ex. : pollen de bouleau et pomme)	Début après la sensibilisation au pollen Adulte > enfant	Fruits et légumes crus Formes cuites bien tolérées	Peut durer toute la vie, varie selon les saisons
Rhinite, asthme	Peut accompagner une réaction allergique Rarement isolé ou chronique Parfois déclenché par l'aliment aérosolisé (pâtes en cours de cuisson, poissonnerie)		Nourrisson/ enfant > adulte	Allergènes majeurs	Dépendant de l'aliment
Anaphylaxie	Rapidement progressive, multi-organe, peut atteindre le système cardiovasculaire et aboutir au collapsus	Libération massive de médiateurs	Tous âges	Tous, mais surtout arachide, fruits à coque, poisson, fruits de mer, lait, œuf	Dépendant de l'aliment
Anaphylaxie alimentaire liée à l'exercice	L'aliment ne déclenche l'anaphylaxie que si un effort suit son ingestion	L'exercice modifierait l'absorption et/ou la digestion de l'aliment	Plutôt grand enfant et adulte	Tous, mais surtout blé, fruits à coque et céleri	Probablement durable

Tableau 3.1. Suite

Syndrome	Points clés	Autres mécanismes immuns	Âge	Aliments concernés	Évolution naturelle
IgE-dépendant et non IgE-dépendant					
Dermatite atopique (DA)	Liée aux aliments chez 35 % des enfants ayant une DA modéré à sévère	Probablement liée à la domiciliation cutanée des cellules réactives aux allergènes alimentaires	Nourrisson > enfant > adulte	Allergènes majeurs, notamment œuf et lait	Guérit en général
Gastroentéropathies à éosinophiles	Dépendant du site et de la sévérité Œsophagites à éosinophiles : reflux, dysphagie, impaction alimentaire, douleurs	Médiateurs : éotaxine, IL5, IL13	Tous âges	Allergies multiples	Persistant en général
Non IgE dépendant (médiation cellulaire, réactions retardées, chroniques)					
Entérocolite aux protéines alimentaires	Touche surtout le nourrisson. Exposition chronique : vomissements, diarrhée, retard de croissance et léthargie Réexposition aiguë après élimination : vomissements, diarrhée, déshydratation et hypotension, environ 2 h après le début de l'ingestion	Physiopathologie inconnue : rôle du TNF-alpha ?	Nourrisson	Lait, soja, riz et céréales	Disparaît en général
Proctite aux allergènes alimentaires	Selles sanglantes chez le nourrisson	Inflammation à éosinophiles	Nourrisson	Lait de vache (transmis par le lait de mère)	Guérit en général

- les réactions non IgE-médiées, à médiation cellulaire, peuvent se manifester par une entéropathie (diarrhée de malabsorption avec cassure de la courbe de la croissance staturo-pondérale), et l'entérocolite allergique aux protéines alimentaires. Cette dernière associe des symptômes chroniques accompagnant la consommation régulière de l'aliment : manifestations de RGO, diarrhée parfois sanglante,

ballonnement abdominal, mauvaise prise pondérale. Après régime d'élimination, le test de provocation alimentaire peut déclencher une réaction violente à type de vomissements aigus qui surviennent quelques heures après le début de la consommation et évoquent une réaction anaphylactique. Les IgE spécifiques et les tests cutanés ou *skin prick tests* (SPT) sont normaux.

Manifestations cutanées

À côté de l'urticaire, qui est une manifestation d'anaphylaxie, la dermatite atopique est la manifestation la plus fréquente de l'allergie alimentaire chez l'enfant. La place exacte de l'allergie alimentaire y est encore discutée, mais elle est d'autant plus importante que l'enfant est plus jeune et les lésions cutanées sévères : l'APLV pourrait rendre compte de 50 % des dermatites atopiques du petit nourrisson. Il s'agit souvent d'une polyallergie alimentaire, avec notamment APLV et allergie à l'œuf, au blé et/ou à l'arachide. Chez l'enfant plus grand la responsabilité de l'allergie alimentaire est beaucoup moins fréquente.

Manifestations respiratoires

Le rôle de l'allergie alimentaire dans les manifestations respiratoires, de type rhinite, toux chronique et asthme, est débattu en raison du rôle prépondérant des pneumallergènes dans le tractus respiratoire. L'allergie alimentaire doit être évoquée lorsque les manifestations sont déclenchées par le repas ou la prise d'un aliment particulier, en l'absence de sensibilisation aux pneumallergènes, ou en présence de symptômes associés comme une dermatite atopique et/ou des symptômes digestifs. La rhinite est un mode de révélation très précoce de l'APLV du nourrisson.

Manifestations selon l'allergène

Les signes et l'évolution de l'allergie varient en fonction de l'aliment responsable.

Les protéines du lait de vache sont souvent responsables de manifestations digestives de type entéropathie ou pathologie à éosinophiles avec « coliques », douleurs abdominales, diarrhée, et de troubles liés à une dysmotricité digestive, responsable de signes de RGO ou de constipation [3.3]. L'évolution spontanée se fait vers une résolution entre l'âge de 1 et 3 ans dans la majorité des cas. L'APLV peut également être responsable de réactions anaphylactiques et la tolérance au lait est alors acquise plus tardivement, et de façon inconstante.

L'allergie au lait de chèvre et/ou de brebis est responsable de réactions anaphylactiques souvent très sévères, qui persistent avec l'âge ; elle est associée de façon variable avec l'APLV.

L'œuf est plus volontiers responsable de manifestations IgE-dépendantes. Une allergie à l'œuf est très fréquente dans la dermatite atopique. La tolérance à l'œuf n'est acquise en moyenne qu'à l'âge de 6 ans. L'allergie à l'œuf semble prédictive d'un risque plus élevé d'asthme ; environ 50 % des enfants ayant une allergie à l'œuf développent une allergie aux acariens et un asthme à l'âge de 6 ans.

L'arachide, mais également la noisette et les fruits à coque, est volontiers responsable de manifestations d'anaphylaxie sévère, avec une évolution prolongée pendant plusieurs années, voire toute la vie. La survenue d'une allergie à l'arachide est également très liée à l'existence d'une dermatite atopique.

Les céréales, le blé et le riz sont le plus souvent responsables d'entéropathie avec diarrhée et retard de croissance, ou de dermatite atopique avec réaction de type retardé. Ces allergies sont en général de diagnostic difficile.

Les crustacés, surtout la crevette chez l'enfant, sont aussi responsables d'accidents anaphylactiques, qui peuvent perdurer toute la vie.

L'allergie alimentaire multiple est une éventualité fréquente : l'APLV est souvent associée à une allergie à l'œuf, notamment au cours de la dermatite atopique, ou au blé, notamment dans les pathologies digestives avec retard de croissance staturopondérale.

Diagnostic d'une allergie alimentaire

Le diagnostic d'une allergie alimentaire nécessite une démarche rigoureuse, car la responsabilité d'un allergène donné est rarement évidente d'emblée, surtout lorsque l'enfant a une alimentation diversifiée.

Réactivité cutanée

Tests cutanés : skin-prick tests (SPT)

Ils étudient la réactivité immédiate et diagnostiquent les réactions IgE-médiées. Ils peuvent être réalisés facilement en consultation, dès les premiers mois de vie, plutôt dans le dos si l'enfant est très jeune car la peau y est riche en mastocytes et la réactivité meilleure. Ces tests utilisent des extraits standardisés ou des aliments frais et nécessitent dans tous les cas l'arrêt préalable de tout traitement antihistaminique au moins 1 semaine auparavant. La positivité du test cutané est

définie par le diamètre de la papule, supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif. La positivité d'un test cutané n'indique qu'une sensibilisation, dont le caractère prédictif sur une réelle allergie clinique est d'autant plus élevé que la taille de la papule est grande. Les tests cutanés présentent donc des faux positifs et des faux négatifs, mais, surtout, n'ont pas la même valeur selon l'âge de l'enfant. Schématiquement, plus l'enfant est jeune, plus il existe des faux négatifs, et plus il est âgé, plus il existe des faux positifs : avant 1 an, un test cutané pour un aliment donnant une papule de même taille que celle du témoin positif fait quasiment la preuve de l'allergie. Le même résultat à l'âge de 6 ans peut n'être que le reflet d'une sensibilisation alors que la tolérance orale de l'aliment est bonne. Rappelons qu'un test cutané négatif, surtout chez le nourrisson, n'élimine pas le diagnostic d'allergie.

Patchs tests ou tests épicutanés

Ils étudient les réactions de type retardé. L'allergène est mis au contact de la peau pendant 48 heures grâce à une petite chambre occlusive et la lecture se fait 72 heures plus tard par comparaison à un témoin. Ces tests explorent essentiellement les réactions à médiation cellulaire et sont intéressants dans les pathologies mixtes ou non IgE médiées. Les SPT et les patchs tests sont complémentaires, notamment chez les enfants ayant une dermatite atopique ou une œsophagite à éosinophiles. Ces tests épicutanés peuvent être faits très tôt, au cours de la première année de la vie. Comme les tests cutanés, leur valeur diagnostique est limitée par l'existence de faux négatifs et de faux positifs. Ils sont mieux adaptés au nourrisson chez lequel les formes non IgE-médiées dominent, mais leur valeur diagnostique est encore discutée.

Dosage des IgE spécifiques

Il existe sur le marché des dosages fiables et précis des allergènes alimentaires, la technique dite de CAP RAST® (« Immunocap® », Phadia, Thermofisher) étant la plus précise et la plus sensible. La séquence habituellement proposée pour l'exploration allergique respiratoire (dosage des IgE spécifiques si le test cutané est positif) est inadaptée pour l'allergie alimentaire. Le dosage des IgE spécifiques est justifié :

- si les tests cutanés sont positifs pour des allergènes manifestement ou possiblement impliqués dans une allergie alimentaire suspectée ;
- si les tests cutanés sont négatifs, mais de façon contradictoire avec les données de l'histoire clinique, ce qui est volontiers le cas chez le petit nourrisson ;
- si les tests cutanés ne sont pas réalisables en raison d'une dermatite atopique trop étendue ou d'un dermographisme ;
- au cours des gastroentéropathies à éosinophiles, où la positivité de la recherche des IgE spécifiques contraste avec la rareté de la positivité des tests cutanés.

La négativité des IgE spécifiques n'élimine pas une allergie alimentaire : il peut s'agir d'une forme non IgE-médiée, notamment chez le petit nourrisson. En revanche, la positivité au-delà de certaines valeurs seuil (RAST®) publiées des IgE spécifiques pour le lait, l'œuf, l'arachide, permet de prédire la réalité de l'allergie clinique. Certains auteurs ont publié la valeur prédictive positive (VPP) des IgE spécifiques pour les principaux allergènes, ou des valeurs seuil au-delà desquelles le risque de réaction de type immédiat après l'ingestion de l'aliment est de 95 % (tab. 3.2). Ces valeurs varient selon l'âge et les populations étudiées [3.6]. Elles doivent donc être interprétées avec prudence.

Les IgE spécifiques ont également une valeur pronostique. Des IgE spécifiques élevées au moment du diagnostic constituent un facteur de mauvais pronostic pour la guérison (fig. 3.1) [3.7]. Une décroissance rapide des IgE spécifiques sur une période de 1 an est prédictive de la guérison. Un dosage régulier des IgE spécifiques permet ainsi de suivre l'évolution des allergies alimentaires IgE dépendantes et d'éviter des tests de provocation trop précoces et inutiles, voire dangereux.

Recherche d'une atteinte de la muqueuse digestive

Au cours d'une entéropathie prolongée, la biopsie intestinale montre fréquemment une atrophie villositaire de degré variable, associée à une infiltration du chorion et à la présence d'un nombre plus ou moins important de polynucléaires éosinophiles. Une pathologie à éosinophiles se traduit par une infiltration supérieure à 15 éosinophiles/HPF (champ à fort grossissement) au niveau de l'œsophage (voir *infra*) et de 20 éosinophiles/champ dans

Tableau 3.2. Valeurs seuil des tests cutanés (SPT) et des IgE spécifiques (slgE) aux protéines du lait de vache permettant de prédire la réactivité ou l'absence de réactivité clinique au lait de vache (d'après [3.6]).

Auteurs	Test de provocation au lait de vache positif			
Verstege A, 2005	Diamètre de papule > 12,5 mm			
	< 2 ans		> 2 ans	
Sporik R, 2009	Diamètre de papule > 6 mm		Diamètre de papule > 8 mm	
Sampson HA, Ho DG, 1997	slgE > 32 kU/L (spécificité 95 %) slgE > 15 kU/L (spécificité 90 %)			
	13-18 mois		19-24 mois	> 24 mois
García-Ara MC, 2004	slgE > 2,7 kU/L		slgE > 9 kU/L	slgE > 24 kU/L
	Test de provocation au lait de vache négatif		Test de provocation au lait de vache positif	
Vassilopoulou E, 2008	slgE < 3,94 kU/L	Papule < 4 mm	slgE > 25,4 kU/L	Papule > 7,5 mm
	Test de provocation au lait de vache négatif			
	< 1 an	< 2 ans	< 4 ans	< 6 ans
Yavuz ST, 2013	slgE < 2,8 kU/L	slgE < 11,1 kU/L	slgE < 11,7 kU/L	slgE < 13,7 kU/L

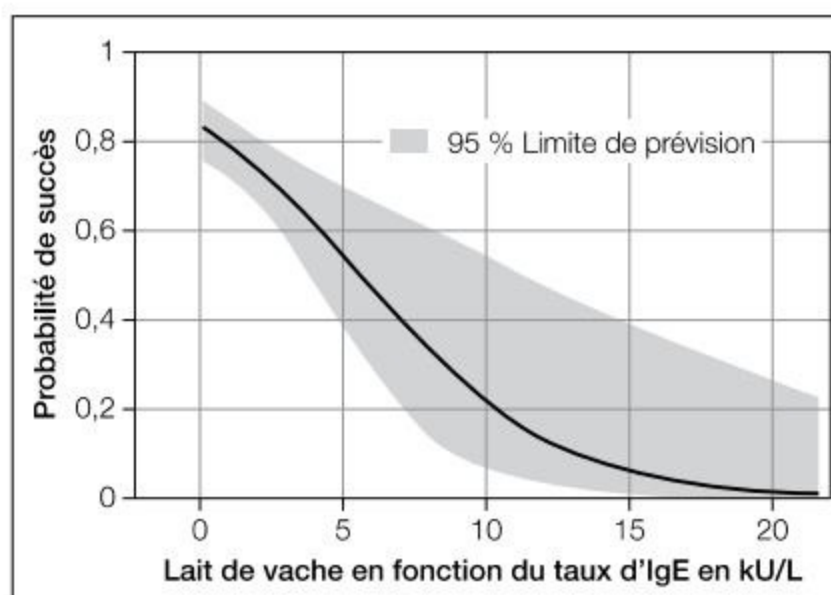


Figure 3.1. Courbe indiquant la probabilité de succès pour une réintroduction du lait de vache en fonction du taux d'IgE (d'après [3.7]).

le reste du tube digestif. Toute inflammation digestive (œsophagite, gastrite, duodénite ou rectite), nécessite de rechercher un infiltrat de la muqueuse par des éosinophiles, très évocateur d'un phénomène allergique à l'origine des lésions. Il faut toutefois garder à l'esprit deux points importants :

- lors d'une endoscopie digestive faite chez un patient suspect d'allergie alimentaire,

des biopsies doivent être réalisées de manière systématique au niveau de chacun des organes examinés, notamment au niveau de l'œsophage ;

- la normalité macroscopique et microscopique de la muqueuse n'exclut pas l'existence d'une allergie alimentaire.

L'étude de la perméabilité intestinale peut être faite à l'aide de différents marqueurs

dont les plus utilisés sont le lactulose et le mannitol. Cet examen non invasif témoigne, lorsque le rapport lactulose/mannitol mesuré dans les urines est élevé, d'une augmentation de la perméabilité intestinale secondaire à des altérations de la muqueuse. L'étude de la perméabilité intestinale n'est spécifique de l'allergie que lorsqu'elle est réalisée en association avec l'étude des régimes d'élimination.

Tests de provocation

Ce sont les tests de provocation qui permettent d'établir avec certitude le diagnostic de l'allergie alimentaire. Lors du diagnostic d'une allergie à un aliment fréquemment ingéré tel que le lait de vache ou le blé, le test de provocation doit être précédé d'un régime d'éviction alimentaire. Ce régime d'éviction a des effets instantanés sur des manifestations immédiates (éruption urticarienne, vomissements). Pour des manifestations retardées, l'efficacité du régime d'exclusion est moins rapidement évidente. La disparition des signes digestifs peut prendre plusieurs jours, voire 2 à 3 semaines, à l'issue desquelles apparaît un rattrapage pondéral puis statural. La lenteur de cette guérison peut parfois, à tort, remettre en cause le diagnostic de l'allergie alimentaire. Le test de provocation est donc réalisé à des fins diagnostiques, soit 1 à 2 mois après un régime d'exclusion, soit plus rapidement si on suspecte un aliment rarement consommé par l'enfant (ex. : crevette, kiwi...).

Ce test doit être réalisé de façon prudente, en milieu hospitalier, à dose progressivement croissante, d'autant plus lentement qu'on craint une réaction de type anaphylactique, selon des recommandations bien établies [3.8]. Lors des entérocolites aux protéines alimentaires, le test de provocation peut induire une réaction violente, à type de vomissements, 2 à 4 heures après le début du test, parfois responsables d'une déshydratation et d'un choc, malgré la négativité des IgE spécifiques. Parfois, la réintroduction n'entraîne aucune manifestation immédiate mais s'accompagne dans les jours ou les semaines qui suivent d'une anorexie, de vomissements, de diarrhée et/ou de stagnation pondérale, voire d'une poussée d'eczéma. Les parents doivent en être avertis et une surveillance prolongée après le test est nécessaire pour vérifier l'absence de réaction retardée lors de la normalisation du régime à domicile.

Démarche diagnostique en pratique

On peut schématiser deux grands types de situation :

- l'enfant présente une manifestation générale, parfois sévère, très rapidement après l'ingestion d'un aliment ou d'un repas : l'allergène responsable est, *a priori*, présent dans ce repas et une enquête doit être menée auprès de la famille, ou les adultes présents, en notant la composition de tous les aliments industriels afin de rechercher des allergènes « cachés ». Des tests cutanés sont effectués, suivis d'un dosage des IgE spécifiques pour le ou les aliments suspects. S'il y a une concordance parfaite entre la réaction clinique, la positivité des tests cutanés et des IgE spécifiques pour un seul aliment, le diagnostic est porté et le test de provocation inutile, surtout si la réaction initiale était sévère. S'il y a discordance, un test de provocation orale en milieu hospitalier est nécessaire pour affirmer le diagnostic. La démarche diagnostique de l'APLV, lorsqu'elle survient chez le petit nourrisson, correspond à ce type de situation. Elle est exposée dans le diagramme décisionnel publié par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) (fig. 3.2) [3.4] ;
- l'enfant présente des signes digestifs chroniques, non spécifiques, potentiellement dus à une allergie alimentaire : une allergie alimentaire est évoquée si la pathologie résiste aux traitements habituels, d'autant plus s'il existe des antécédents familiaux d'allergie, une peau sèche, voire un eczéma et/ou une prise pondérale médiocre. La mise en œuvre d'un régime d'éviction nécessite d'intégrer la plupart des méthodes diagnostiques : une grande importance sera accordée à l'enquête alimentaire et à la pratique des tests cutanés parfois nombreux et non limités aux allergènes les plus fréquents lorsque l'alimentation est diversifiée.

Prise en charge thérapeutique de l'allergie alimentaire

Le traitement de l'allergie alimentaire repose quasi exclusivement sur le régime d'éviction alimentaire. Ce régime doit être

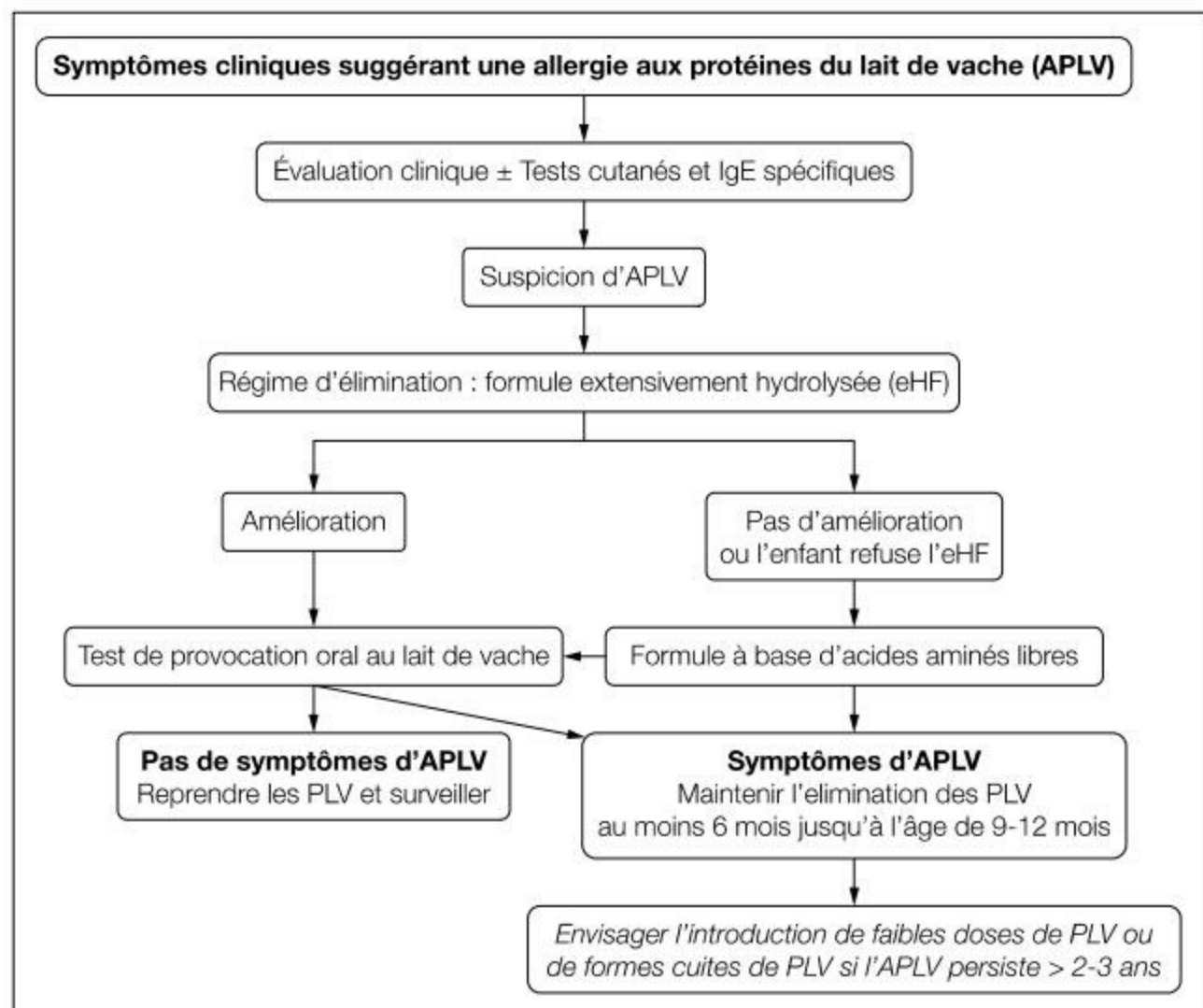


Figure 3.2 Diagramme décisionnel dans l'allergie aux protéines du lait de vache, d'après le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (d'après [3.4]).

prescrit avec précaution : il doit respecter les goûts de l'enfant, éviter la présence d'allergène caché et respecter l'équilibre nutritionnel. Il ne devrait pas se résumer à une liste d'aliments exclus, rendant l'alimentation de l'enfant très difficile avec un risque non négligeable de dénutrition et de troubles durables du comportement alimentaire. Sa tolérance et son efficacité nutritionnelle doivent être évaluées après quelques semaines de prise en charge et régulièrement par la suite. Les réintroductions doivent être envisagées dès que la tolérance alimentaire est possible selon un délai variable avec le type d'allergène, afin que l'alimentation de l'enfant soit le moins longtemps perturbée. C'est une des difficultés majeures de la prise en charge de l'allergie alimentaire, qui peut être aggravée par des comportements inadaptés, en général excessivement anxieux, des parents. On doit s'efforcer d'expliquer, de rassurer et de planifier les réintroductions.

Régime sans protéines du lait de vache

En cas d'APLV chez le nourrisson, le lait doit être remplacé par un hydrolysate extensif de protéines ayant fait la preuve de son efficacité, adapté à la croissance de l'enfant et qui répond à la réglementation européenne [3.4]. Plusieurs hydrolysats de protéines de lait de vache et de riz sont disponibles en pharmacie (tab. 3.3). Certains enfants présentent une réactivité aux traces de protéines du lait de vache ou parfois de riz présentes dans les hydrolysats de protéines et doivent recevoir une préparation à base d'acides aminés, selon un arbre décisionnel (fig. 3.1) publié par le CNSFP [3.4].

Lors de la diversification, le régime doit être bien expliqué aux parents pour éviter la consommation de tout produit dérivé du lait de vache (laitage, crème fraîche, beurre...),

Tableau 3.3. Préparations disponibles en pharmacie en cas d'allergie aux protéines du lait de vache.

Hydrolysat de caséine <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen LGG® 1^{er} et 2^e âge • Pregestimil® • Galliagène® • Allernova® • Allernova AR® • Nutriben APLV®
Hydrolysat de protéines du lactosérum <ul style="list-style-type: none"> • Alfaré® • Peptijunior®
Hydrolysat de protéines de riz <ul style="list-style-type: none"> • Modilac Expert riz® 1^{er} et 2^e âge • Picot Riz®
Préparation à base d'acides aminés <ul style="list-style-type: none"> • Neocate® • Nutramigen AA®

ainsi que des protéines du lait de vache sous forme cachée (caséine, petit lait, lactosérum, lactose, lactalbumine). En cas de consommation insuffisante de substitut adéquat du lait (< 400-500 mL), une supplémentation calcique de 500 mg/j est nécessaire. La viande de bœuf et de veau est le plus souvent bien tolérée. Cependant, dans les 13 à 20 % des cas où l'allergie concerne la sérum-albumine bovine, les enfants sont allergiques à ces viandes. En l'absence de tests diagnostiques (SPT ou RAST), il est logique de ne pas les utiliser pendant la période d'exclusion à visée diagnostique du lait et des laitages et de tester par la suite leur tolérance. La diversification alimentaire chez ces enfants qui peuvent être polyallergiques nécessite quelques précautions. Il n'y a toutefois pas de recommandations publiées sur la diversification alimentaire des enfants présentant une allergie alimentaire avérée. Il est prudent de ne pas débiter la diversification alimentaire avant l'âge de 6 mois et de se méfier d'une possible allergie à l'œuf et/ou à l'arachide chez les enfants ayant une dermatite atopique. Les aliments nouveaux seront introduits un par un et non sous forme de « cocktail de fruits » ou « jardinière de légumes ». L'administration de laits d'autres espèces animales (chèvre, brebis, jument) est possible dans le cadre de la diversification alimentaire, mais la présence d'épitopes communs (donnant des allergies croisées)

explique que ces enfants allergiques aux protéines du lait de vache puissent être allergiques à l'un et/ou l'autre de ces laits. En termes nutritionnels, leur emploi est non recommandé à titre d'aliments de substitution ; il ne peut donc s'agir que d'aliments de diversification, à côté de l'utilisation d'un hydrolysat. Les préparations à base de soja peuvent aussi être consommées après l'âge de 6 mois, sous réserve que leur tolérance clinique ait été vérifiée.

L'évolution de l'APLV se fait vers l'acquisition d'une tolérance dans la majorité des cas. Celle-ci est plus rapide et plus fréquente dans les formes non IgE-médiées que dans les formes IgE-médiées, dont seules 80 % guérissent avant l'âge de 5 ans [3.9]. La réintroduction du lait de vache doit donc être envisagée régulièrement, afin de savoir si la tolérance est acquise. Avant l'introduction, l'analyse fine du régime de l'enfant et des possibles erreurs alimentaires permet de ne pas hospitaliser inutilement un enfant pour un test de provocation au lait alors que son histoire récente montre qu'une ingestion accidentelle a déclenché une réaction immédiate, ou au contraire n'a provoqué aucune réaction.

Devant une APLV IgE-médiée, l'introduction du lait doit se faire en milieu hospitalier, à des doses progressivement croissantes, en allant au moins jusqu'à l'ingestion de 150 à 200 mL de lait. Il ne faut en aucun cas attendre la négativité du SPT au lait ni des IgE spécifiques : 38 % des enfants gardent un SPT au lait positif alors qu'ils sont guéris et chez la majorité des enfants, il persiste des IgE spécifiques au lait alors que la tolérance est obtenue. En revanche, comme indiqué plus haut, l'analyse des valeurs absolues des IgE spécifiques et de leur évolution dans le temps aide à la décision et peut éventuellement faire accélérer la décision de réintroduction de l'aliment exclu.

Devant une APLV non IgE-médiée, la réintroduction ne nécessite pas toujours une hospitalisation [3.5]. Elle se fait avec des quantités de l'aliment augmentant progressivement sur plusieurs jours ou semaines, pour éviter le risque induit par la méconnaissance d'une entérocite aux protéines alimentaires. De plus, lors d'un diagnostic précoce d'APLV avec IgE spécifiques négatives, celles-ci peuvent devenir positives dans un quart des cas à l'âge de 1 an. Il est indispensable de contrôler le SPT et/ou les IgE spécifiques au lait à l'âge de 1 an, avant de proposer une réintroduction à domicile.

Autres régimes – Rôle de la cuisson

Chaque régime d'exclusion a ses spécificités et ses difficultés. Certains régimes d'éviction (ex. : céleri, kiwi, crevette...) sont faciles à suivre et ne mettent pas en jeu l'équilibre nutritionnel.

Lorsque l'aliment à exclure est un aliment courant de l'alimentation de l'enfant (blé, œuf), il est indispensable de vérifier, avec l'aide d'un diététicien, la faisabilité et l'équilibre nutritionnel du régime. Les polysensibilisations, très fréquentes, nécessitent des régimes d'exclusion de plusieurs aliments (ex. : lait de vache et œuf) et doivent être particulièrement surveillées au plan de l'efficacité nutritionnelle et de la possibilité de la famille de suivre une prescription astreignante.

Dans certains cas, l'aliment réactogène peut être très bien toléré s'il est très cuit, notamment dans les gâteaux. C'est le cas dans l'allergie à l'œuf, dans plus de 80 % des cas, et dans l'allergie au lait, moins fréquemment. L'introduction de l'aliment cuit dans l'alimentation de l'enfant, outre l'amélioration de la qualité de vie, pourrait avoir un rôle favorable pour l'acquisition de tolérance [3.10]. Pour l'arachide, la cuisson joue un rôle différent, selon que l'aliment est rôti, grillé ou bouilli, cette dernière forme semblant la mieux tolérée. La purification de l'huile d'arachide est actuellement suffisante dans les pays industrialisés pour qu'elle soit tolérée par la majorité des enfants allergiques à l'arachide.

Dans tous les cas, une surveillance et une réévaluation régulière de l'allergie sont nécessaires. L'évolution de l'allergie alimentaire se fait dans la majorité des cas vers l'acquisition de la tolérance de l'aliment, plus ou moins rapidement selon l'aliment (*voir supra*) et les manifestations cliniques. Schématiquement, comme pour l'allergie au lait de vache, l'acquisition de la tolérance est plus rapide en cas de manifestations non IgE-dépendantes que pour des manifestations de type anaphylactique. Des tentatives de réintroduction des différents aliments exclus doivent donc être régulièrement envisagées, au mieux guidées pour chaque enfant et chaque aliment exclu par les résultats des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques. Seules les réintroductions réalisées de façon très précise, allergène par allergène, permettent d'affirmer l'acquisition d'une tolérance. Lorsque les tests cutanés ou les IgE sont positifs, les

introductions alimentaires seront faites sous une surveillance étroite, en milieu hospitalier. Une analyse fine des « erreurs » de régime et de leurs conséquences est là encore importante avant d'envisager une réintroduction.

Régime strict ou élargi ?

Quel que soit l'aliment en cause, le régime initial doit être strict, au moins à la phase diagnostique, et chez le petit nourrisson. Lors des tentatives de normalisation du régime, il apparaît que la « dose tolérée », de façon aiguë lors du test de provocation oral à l'hôpital, ou de façon chronique à domicile, varie selon les enfants. Si la « dose tolérée » lors du test de provocation oral est très faible, le régime devra rester strict. Si elle est élevée, le régime de l'enfant peut généralement être élargi en autorisant une quantité d'aliment inférieure à celle déclenchant les symptômes. Ainsi, chez un enfant toujours allergique au lait de vache, ayant une réaction immédiate pour une dose de lait de 100 mL, soit 3,2 g de protéines du lait, le régime peut autoriser le beurre et les faibles quantités de lait contenues dans les biscuits, le pain de mie... Même lorsque la réintroduction en milieu hospitalier s'est bien passée, des manifestations peuvent réapparaître lors de la normalisation à domicile de la consommation de cet aliment : peau sèche, constipation, selles molles, douleurs abdominales..., parfois de façon retardée, parfois lorsque la quantité ingérée est importante. Ces manifestations ne conduisent pas forcément à reprendre le strict régime d'exclusion si elles peuvent être résolues de façon efficace par le traitement des symptômes, récurrence d'une dermatite atopique, diarrhée ou constipation essentiellement. Par exemple, une réintroduction du lait qui s'accompagne d'une récurrence diarrhéique modérée ne doit pas faire retirer le lait et les laitages mais seulement réduire la consommation de lait et favoriser les formes fermentée et crues. Ces situations doivent être discutées au cas par cas avec la famille, en fonction de l'aliment en cause, des manifestations cliniques et du désir de l'enfant. Il suffit parfois de limiter la quantité d'aliment ingéré chaque jour pour faire disparaître les symptômes.

Thérapeutiques médicamenteuses

La seule thérapeutique actuelle de l'allergie alimentaire concerne les situations d'urgence, induites par la consommation non intentionnelle de l'aliment exclu. Les

médicaments d'urgence font l'objet d'une prescription médicale, sont transportés dans une trousse par l'enfant ou sa famille et mentionnés dans le protocole d'accueil individualisé qui accompagne la vie scolaire de l'enfant. L'adrénaline, traitement de l'anaphylaxie, est administrée en stylo auto-injectable. La prescription comporte également un corticoïde oral, un antihistaminique oral et un médicament inhalé de l'asthme. Lors d'une entérocologie aux protéines alimentaires, l'enfant doit être muni de recommandations à l'intention des services d'urgence mentionnant cette affection et le besoin de réhydratation.

Nouvelles thérapeutiques : immunothérapie

Récemment, plusieurs études ont repris le concept d'immunothérapie orale, destinée à élever le seuil (la quantité d'aliment) de déclenchement des symptômes (désensibilisation) ou de supprimer définitivement toute réactivité à l'aliment (tolérance) [3.11]. La technique consiste à administrer tous les jours des quantités croissantes de l'aliment incriminé. Les doses initiales sont infimes, puis doublées tous les 7 jours pour arriver après 6 mois à une quantité presque « normale » (200 mL pour le lait, 1 œuf ou 75 g de poisson). De tels protocoles permettent d'obtenir une disparition ou une diminution de la réactivité clinique dans environ 70 % des cas. Ce bénéfice dépend étroitement du maintien de la consommation régulière de l'aliment et disparaît dans le cas contraire au bout de 15 jours environ. D'autres travaux concernent la voie sublinguale, moins efficace que la désensibilisation orale, ou la voie épicutanée avec des résultats prometteurs. Ces études sont encore réservées aux équipes spécialisées, tant que leurs bénéfices et leurs risques n'auront pas été parfaitement évalués.

Épidémiologie et prévention

Épidémiologie

Si l'allergie alimentaire semble de plus en plus fréquente dans les pays industrialisés, cette augmentation reste difficile à chiffrer en raison de l'absence d'études épidémiologiques françaises dans les décennies précédentes et surtout d'une probable sous-estimation des allergies alimentaires, notamment dans leurs manifestations digestives

chroniques non IgE-médiées. Cette augmentation concerne l'incidence et probablement la sévérité des allergies et des poly-allergies alimentaires. Les hypothèses sous-tendant cette augmentation sont nombreuses : diminution de l'allaitement maternel, diversification alimentaire trop précoce mais surtout trop variée avec introduction de plusieurs aliments de façon concomitante, arrivée dans notre paysage alimentaire de nouveaux allergènes inconnus ou rarement consommés il y a 30 ans : kiwi, noix de pécan..., introduction trop précoce d'allergènes puissants : arachide, noisette. Outre la modification de l'exposition aux allergènes, la modification des modes de vie s'accompagne d'une transformation de l'habitat, d'une exposition aux pollutions liées à l'urbanisation, d'une amélioration de l'hygiène, d'une diminution de la taille des familles, d'une plus grande médicalisation. Selon la théorie « hygiéniste », la diminution des infections durant l'enfance pourrait être l'une des caractéristiques du mode de vie occidental la plus impliquée dans l'augmentation de la prévalence de l'atopie. La modification du microbiote intestinal, comme la baisse de la colonisation par les bifidobactéries, liée notamment aux facteurs environnementaux indiqués ci-dessus, semble également jouer un rôle dans l'apparition des allergies alimentaires, en réduisant les capacités de l'organisme d'établir une tolérance orale. L'étude des effets bénéfiques préventifs des probiotiques repose sur ces concepts.

Prévention : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

Le CNSFP a publié en 2008 des recommandations concernant l'alimentation des enfants nés dans des familles à risque d'allergie [3.12]. Celles-ci sont désormais légèrement modifiées en ce qui concerne la date de la diversification alimentaire :

1. identification des familles à risque allergique par un interrogatoire des parents.
2. pour les enfants à risque [dont au moins un parent du 1^{er} degré (père, mère, frère, sœur) a une allergie avérée, soit 25 à 30 % des nouveau-nés] :
 - au cours de la grossesse, il n'y a aucune justification à un régime d'exclusion, à l'exception de l'arachide ;
 - l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois est recommandé :

- au cours de l'allaitement, l'éviction systématique de l'arachide est recommandée. Les autres évictions alimentaires doivent être discutées au cas par cas, en fonction de l'histoire familiale ;
- s'il est nécessaire de compléter l'allaitement maternel, une préparation hypoallergénique (HA) d'efficacité démontrée doit être utilisée ;
- à défaut d'allaitement maternel, il est recommandé d'utiliser une préparation HA dont l'efficacité a été prouvée par des études contrôlées. Cette préparation HA est utilisée de manière exclusive jusqu'à l'âge de 4-6 mois ;
- l'utilisation de préparations extensivement hydrolysées n'est pas justifiée. Leur prescription peut cependant être discutée dans certains cas particuliers ;
- il n'est pas recommandé d'utiliser une préparation à base de protéines de soja pour prévenir la survenue d'allergies ;
- la diversification alimentaire ne doit pas être débutée avant l'âge de 4 mois mais pas après 6 mois, car le lait seul, qu'il s'agisse du lait maternel ou d'une préparation, ne permet plus de couvrir les besoins nutritionnels du nourrisson. Rien ne justifie plus aujourd'hui, de retarder la diversification chez les enfants à risque d'allergie, en particulier l'introduction des aliments réputés les plus allergisants (œuf, poisson, kiwi, céleri, arachide, fruits à coque, crustacés). En revanche, lorsque l'enfant débute des manifestations allergiques, une certaine prudence est de mise dans le processus de diversification. La dermatite atopique est volontiers associée à l'allergie à l'œuf et à l'arachide, et l'introduction de ces aliments doit être prudente, si possible après test cutané et/ou dosage des IgE spécifiques, en respectant toujours la règle de commencer par des petites quantités du même aliment, permettant de tester sans risque la tolérance de l'enfant ;
- en l'état actuel des connaissances, l'administration de probiotiques, de prébiotiques, ou d'acides gras n-3, ne peut être recommandée pour prévenir l'allergie ;
- pour les enfants dont le risque n'est pas connu à la naissance et en l'absence d'allaitement exclusif, l'administration d'une préparation HA d'efficacité prouvée est justifiée jusqu'à connaissance des antécédents familiaux ;
- pour les enfants non à risque et non allaités de façon exclusive, il n'est pas justifié,

dans l'état actuel des connaissances, de conseiller l'utilisation d'une préparation HA.

Œsophagite à éosinophiles

Introduction

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie émergente qui affecte électivement les enfants et les adultes jeunes, préférentiellement de sexe masculin, ayant des antécédents allergiques. Ses manifestations cliniques variées sont secondaires à une infiltration chronique et limitée à l'œsophage par des polynucléaires éosinophiles. Elle a fait l'objet de recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques [3.13].

Épidémiologie

Chez plus de la moitié des patients qui souffrent d'une EoE, un terrain atopique est retrouvé : asthme, rhinoconjonctivite allergique ou allergies alimentaires reconnues [3.13]. L'EoE affecte électivement les pays industrialisés et sa prévalence augmente avec le temps [3.14].

Physiopathologie

L'EoE est une réponse immunitaire anormale vis-à-vis d'allergènes, surtout alimentaires. Le recrutement et l'activation des éosinophiles font intervenir de nombreuses cytokines dont l'interleukine-5, l'éotaxine, l'interleukine-13, le TNF-alpha, et le TGF-bêta. La réponse immunitaire anormale a un profil de type Th2. L'hyperproduction d'IL5 et d'éotaxine semble à l'origine de l'accumulation des éosinophiles dans l'œsophage, tandis que l'inflammation et la fibrose peuvent induire des troubles de la motricité et des sténoses œsophagiennes uniques ou multiples.

Symptomatologie

Les manifestations cliniques sont le reflet de l'inflammation aiguë puis chronique de la paroi de l'œsophage. Chez le jeune enfant, la symptomatologie est trompeuse car non spécifique, et la maladie probablement sous-diagnostiquée. Il faut l'évoquer devant un RGO ne répondant pas au traitement, des vomissements ou des douleurs abdominales chroniques, ou des difficultés alimentaires surtout si la prise de poids est insuffisante

[3.13, 3.15]. Chez l'enfant plus grand, il existe des vomissements, des douleurs abdominales ou rétrosternales, un RGO résistant au traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et, comme chez l'adulte ; des épisodes de dysphagie et d'impaction alimentaire [3.13, 3.15]. La symptomatologie est souvent minorée car ces patients se sont en règle adaptés à leurs troubles dysphagiques (repas long, patient mâchant longuement et buvant régulièrement) et ont adopté des stratégies d'évitement pour les aliments sources de dysphagie aiguë (viande).

Bilan endoscopique et histologique

L'aspect macroscopique de l'œsophage est variable. Il est faussement rassurant quand la muqueuse est normale ou montre simplement une perte de transparence. Des dépôts ou exsudats blanchâtres de taille et de formes variables (fig. 3.3) sont très évocateurs. Les autres aspects endoscopiques sont des sillons longitudinaux ou un aspect

pavimenteux de l'œsophage (fig. 3.4), une muqueuse fragile se décollant au contact de l'endoscope (fig. 3.5) et, naturellement, les sténoses œsophagiennes uniques ou multiples (fig. 3.6) [3.13, 3.14].

Le diagnostic d'EoE est histologique. Il faut réaliser au moins 2 à 4 biopsies au niveau proximal, moyen et distal de l'œsophage, mais aussi des biopsies gastriques et duodénales. Le diagnostic d'EoE nécessite la présence d'un nombre supérieur à 15 éosinophiles par champ, au grossissement par 400 (fig. 3.7). La répartition des polynucléaires à éosinophiles peut être hétérogène, et ce critère n'est pas le seul à prendre en compte. Les autres signes histologiques sont la fibrose de la *lamina propria*, l'hyperplasie de la couche basale, l'allongement des crêtes papillaires (tab. 3.4). Les biopsies des dépôts blanchâtres peuvent montrer des micro-abcès à éosinophiles (fig. 3.8) de bonne valeur diagnostique [3.13].



Figure 3.3. Dépôts ou exsudats blanchâtres de tailles et de formes variables (a et b) dans une œsophagite à éosinophiles.

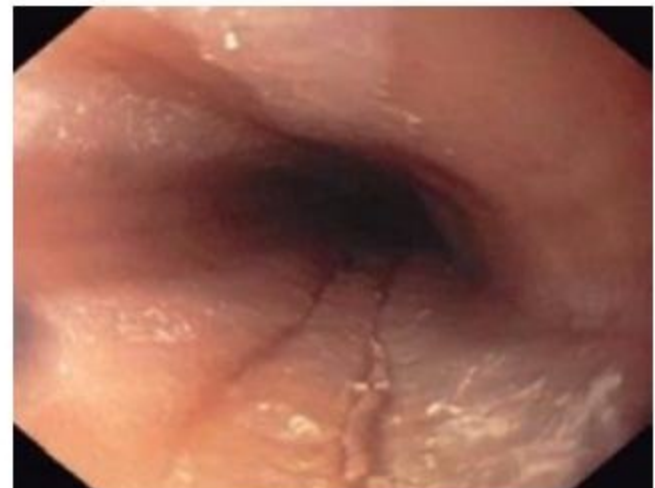


Figure 3.4. Muqueuse épaissie avec perte de transparence, dépôts blanchâtres et sillons longitudinaux dans une œsophagite à éosinophiles.



Figure 3.5. Muqueuse fragile se décollant facilement au contact de l'endoscope dans une œsophagite à éosinophiles.



Figure 3.6. Sténose œsophagienne unique (a) ou multiple (b) dans une œsophagite à éosinophiles.

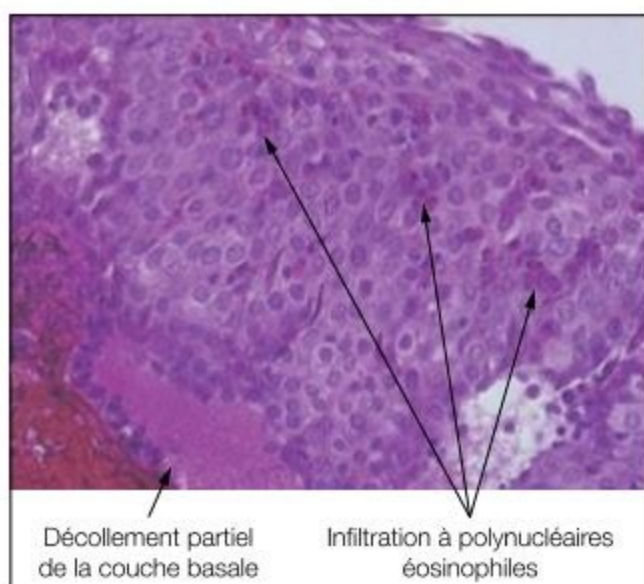


Figure 3.7. Biopsie œsophagienne d'une œsophagite à éosinophiles. On observe une infiltration par de nombreux polynucléaires éosinophiles au niveau de l'épithélium (flèches) et un décollement partiel de la couche basale (flèches) (Dr S. Collardeau-Frachon, HPS, X40).



Figure 3.8 Biopsie œsophagienne d'une œsophagite à éosinophiles. On note de très nombreux polynucléaires à éosinophiles regroupés en amas à la surface de l'épithélium sous forme d'un micro-abscess (flèche) (Dr S. Collardeau-Frachon, HPS, X32).

Tableau 3.4. Critères histologiques de l'EoE.

Critères majeurs de l'EoE	Critères mineurs de l'EoE
1. Densité maximale ≥ 15 éosinophiles/HPF dans la couche superficielle de l'épithélium et dans le chorion	1. Hyperplasie de la couche basale
2. Présence de micro-abscess à éosinophiles	2. Allongement des crêtes papillaires dans le chorion
3. Signes de dégranulation des éosinophiles (présence de dépôts éosinophiles extracellulaires)	3. Œdème intercellulaire
	4. Fibrose collagène dense et inflammation chronique du chorion

Diagnostic différentiel

De nombreuses affections (achalasie, maladie de Crohn, maladie cœliaque...) peuvent s'associer à une hyperéosinophilie œsophagienne. Deux diagnostics différentiels devront être systématiquement discutés, le RGO et l'hyperéosinophilie œsophagienne

sensible aux IPP [3.16]. Le RGO peut être à l'origine d'une infiltration à éosinophiles modérée de l'œsophage distal, et favoriser une sensibilisation aux allergènes alimentaires. Inversement, du fait de l'inflammation, l'EoE peut également favoriser la survenue d'un RGO. Certains des patients qui présentent un tableau clinique et histologique d'EoE s'améliorent sous traitement par IPP [16] : chez tous les patients qui présentent une EoE, un traitement systématique par IPP en première intention (1 mg/kg en 2 prises, avec une posologie maximale de 20 à 40 mg, pour une durée de 8 à 12 semaines) élimine une EoE répondant aux IPP [3.13, 3.16]. À l'issue de ce traitement, un contrôle endoscopique permet de confirmer ou infirmer le diagnostic d'EoE et de débiter une prise en charge appropriée [3.13].

Une autre possibilité est de réaliser le bilan endoscopique et de réévaluer la clinique après un traitement d'épreuve par IPP. Le diagnostic d'EoE est ainsi confirmé ou récusé et une autre cause d'éosinophilie recherchée (RGO, EoE sensible aux IPP, autre étiologie).

Bilan allergologique

L'EoE est souvent associé à une allergie alimentaire (IgE ou non IgE-médiée) mais peut aussi être associée, en particulier chez le grand enfant et l'adulte, à une allergie aux pneumallergènes. Les allergènes alimentaires en cause sont les allergènes classiques de l'enfant (blanc d'œuf, lait de vache, arachide, soja, poisson) ou de l'adulte (blanc d'œuf, fruits à coque, noisette, céleri, avocat, arachide, fruits de mer) auxquels il faut rajouter les viandes, en particulier le poulet, le bœuf et le porc. La mise en évidence d'une sensibilisation vis-à-vis d'un seul allergène ou d'un nombre réduit d'allergènes est d'un grand intérêt car elle permet d'envisager un régime d'éviction [3.13, 3.17].

Évolution et complications

L'EoE est une maladie chronique, ce qui souligne l'intérêt de la mise en place d'un traitement et d'une surveillance d'une EoE même peu symptomatique [3.13, 3.14]. Une prise en charge adaptée évite la survenue de complications, comme les perforations spontanées ou provoquées de l'œsophage, et surtout l'apparition d'une fibrose progressive de la paroi œsophagienne avec constitution de sténoses parfois très invalidantes [3.13, 3.14].

Traitement

Traitement diététique par régime d'éviction [3.13, 3.14, 3.17, 3.18]

Principes de la prise en charge

Le régime d'éviction constitue la base de la prise en charge thérapeutique et peut être un élément diagnostique en permettant d'observer une amélioration clinique rapide corrélée à la diminution de l'infiltrat à éosinophiles de l'œsophage. Le régime d'éviction est la première mesure thérapeutique à proposer quand elle est possible. Elle repose sur le bilan allergologique. Le régime, qui pose peu de problèmes en cas de mono-allergie alimentaire, est plus compliqué en cas de poly-allergies alimentaires.

Différents régimes d'éviction

Trois approches de régime d'éviction sont possibles et seule une étude aborde une comparaison entre certains d'entre eux [3.19]. Une combinaison des trois approches est possible [3.20].

■ Régime d'éviction sélectif

Les allergènes alimentaires potentiellement en cause sont identifiés par une enquête alimentaire complétée par le bilan allergologique : dosage des IgE spécifiques, tests cutanés et patch tests. Les allergènes le plus souvent en cause sont les allergènes des protéines du lait, de l'œuf, de la cacahuète, du soja, du blé mais aussi des viandes (bœuf, porc, poulet, dinde).

■ Régime d'éviction « empirique »

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, certains auteurs proposent un régime sans protéine du lait de vache, puisque cet antigène est très souvent en cause ou prédominant dans les allergies alimentaires observées à ces âges et d'une manière générale au cours de l'EoE. Selon le même raisonnement, le régime « 6 aliments » élimine les principaux antigènes en cause (protéines du lait de vache, œuf, blé, soja, arachide, poisson et produits de la mer). Le régime « 6 aliments » modifié y associe les allergènes supplémentaires repérés par le bilan allergologique.

■ Régime élémentaire

L'utilisation d'une préparation à base d'acides aminés, destinée à supprimer tout allergène au contact de la muqueuse œsophagienne, est très efficace et permet une

résolution des symptômes en 1 à 4 semaines et une diminution ou disparition de l'hyperéosinophilie (contrôle à 2 et 4 semaines). Ces régimes utilisés initialement chez le jeune enfant, peuvent aussi concerner l'adolescent et l'adulte. Toutefois, en dehors des premiers mois de vie, ces régimes sont contraignants et parfois difficiles à accepter, pouvant alors imposer la mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie. Ces préparations ont aussi un coût élevé. Cette option thérapeutique est donc réservée aux enfants dont les allergies alimentaires multiples empêchent un régime d'éviction sélectif et pour lesquels il y a un retentissement sur l'état général et sur la croissance.

Surveillance des apports nutritionnels

La mise en place d'un régime d'éviction impose la mise en place d'une surveillance stricte pour que le patient reçoive des apports nutritionnels adaptés à son âge et à ses besoins et pour optimiser l'observance du traitement.

Efficacité du régime d'éviction

Elle sera évaluée sur la clinique et les contrôles endoscopiques (histologie). Il est habituellement proposé de réintroduire en premier les aliments pour lesquels le sujet est le moins allergique et en dernier ceux pour lesquels il l'est le plus. En l'absence d'amélioration clinique et histologique, il faut réévaluer l'observance au traitement, discuter d'un renforcement du régime d'éviction et/ou envisager un traitement médicamenteux associé. La réalisation de biopsies œsophagiennes après chaque réintroduction d'un allergène alimentaire est proposée par certains [3.13, 3.14].

Modalités de mise en œuvre des régimes d'éviction

Le régime d'éviction est initialement proposé pour une durée de 4 à 12 semaines. Le type de régime dépend du tableau clinique, des résultats du bilan allergologique, des possibilités familiales et des contraintes économiques liées au coût de la prise en charge. Lorsqu'un ou des allergènes sont identifiés par l'histoire clinique et le bilan biologique, un régime d'éviction sélectif sera proposé pour une durée de 8 à 12 semaines. En l'absence d'allergène identifié, un traitement d'éviction empirique est proposé pour la même durée. Un régime à base d'acides aminés peut être

proposé pour une durée de 4 semaines chez les patients ayant des allergies multiples avec un retard de croissance qui ne répondent pas à un régime sélectif.

Réintroduction des aliments

La réintroduction des aliments se fait par paliers successifs, en commençant par les aliments auxquels le sujet est le moins sensibilisé ou les aliments les moins allergisants. On recherchera la réapparition de symptômes, notamment des douleurs abdominales, mais aussi la réapparition de lésions histologiques. Pour les patients présentant une rechute après la réintroduction d'un allergène alimentaire, une éviction prolongée ou définitive de l'allergène sera discutée.

Exacerbation saisonnière

Chez certains patients (atopiques), il est possible d'observer des exacerbations saisonnières, probablement en relation avec un effet inducteur de l'inhalation de pneumallergènes (pollen). Ces manifestations sont importantes à connaître car elles peuvent amener à adapter la prise en charge des patients, soit en renforçant les restrictions alimentaires soit en augmentant le traitement topique par corticostéroïdes.

Traitement médicamenteux [3.13, 3.14, 3.21]

Corticoïdes déglutis

Ils induisent une rémission clinique et histologique mais leur effet est le plus souvent suspensif. L'utilisation prolongée de ces traitements expose à la survenue d'une candidose œsophagienne. Le propionate de fluticasone est en aérosol qui doit être administré dans la bouche et dégluti. Ensuite le malade ne doit pas boire, manger ou se rincer la bouche pendant 30 minutes. Les posologies sont de 80 à 440 µg par prise, 2 à 4 fois/j (jeune enfant) et de 440 à 880 µg par prise, 2 fois par jour (grand enfant et adolescent). Le budésonide visqueux est une préparation magistrale faite en utilisant la préparation pour nébuliseur (0,5 mg pour 2 mL), diluée dans 5 g de sucralose. Sa posologie est de 1 mg/j en 2 prises (enfants de moins de 10 ans) et de 2 mg/j en 2 prises (enfant plus grand et adulte). La posologie peut être augmentée à 3 et 4 mg, respectivement. La durée conseillée du traitement par corticoïdes topiques est comprise entre 4 et 12 semaines. Un recul e dans

des délais variables est observée à l'arrêt du traitement pouvant amener à proposer un traitement d'entretien. Ce traitement peut être donné seul ou en association avec un régime d'éviction.

Corticoïdes par voie générale

Ils ont des indications limitées aux formes sévères de dysphagie, quand il y a retentissement important sur l'état général. Les posologies utilisées sont semblables à celles proposées dans les maladies inflammatoires du tube digestif (1 à 2 mg/kg/j de prednisolone par voie orale ou intraveineuse) avec une posologie initiale maximale de 40 mg puis une décroissance régulière pour que la durée du traitement soit de moins de 3 mois. Quelle que soit la forme d'administration, l'efficacité du traitement médicamenteux doit être surveillée par les données cliniques et histologiques qui permettront de s'assurer de la rémission mais aussi de la rechute de la maladie.

Les autres traitements médicamenteux, cromoglycate de sodium, thiopurine, biothérapies (anticorps anti-IL5, anti-TNF ou IgE) n'ont pas actuellement d'indication chez l'enfant.

Dilatations endoscopiques de l'œsophage [3.13]

Elles sont indiquées pour les sténoses serrées de l'œsophage non améliorées par le traitement médical, et réalisées en centre spécialisé.

Références

- [3.1] Sicherer S, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 (2 Suppl. 2) : S116-25.
- [3.2] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007 ; 92 : 902-8.
- [3.3] du Toit G, Meyer R, Shah N et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010 ; 95 : 134-44.
- [3.4] Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr* 2012 ; 107 : 325-38.
- [3.5] Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 221-9.
- [3.6] Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children : determining the gold standard? *Exp Rev Clin Immunol* 2014 ; 10 : 257-67.
- [3.7] Payot F, Berthiller J, Kassai B et al. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol* 2014 ; 42 : 395-401.
- [3.8] Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL et al. Adverse Reactions to food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 123 (6 Suppl.) : S365-83.
- [3.9] Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 869-75.
- [3.10] Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol* 2013 ; 24 : 627-32.
- [3.11] Jones S, Burks W, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133 : 318-23.
- [3.12] Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A et al. Alimentation des premiers mois et prévention de l'allergie. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 431-42.
- [3.13] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R et al. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 107-18.
- [3.14] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 3-20.
- [3.15] Rothenberg ME, Bonis PA, Collins MH et al. Working with the US Food and Drug Administration: progress and timelines in understanding and treating patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 617-9.
- [3.16] Spergel JM, Beausoleil JL, Franciosi J et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 30-6.
- [3.17] Dohil R, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical subphenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 1413-9.
- [3.18] Spergel JM, Cianferoni A, Shuker M et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 461-7.

- [3.19] Henderson CJ, Abonia JP, King EC *et al.* Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 129 : 1570-8.
- [3.20] Colson D, Kalach N, Soulaïnes P *et al.* The impact of dietary therapy on clinical and biological parameters of pediatric eosinophilic esophagitis

patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 ; 2 : 587-93.

- [3.21] Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 66-76.

Pathologies congénitales et malformations de l'œsophage (achalasie incluse)

Laurent Michaud, Frédéric Gottrand

Points essentiels

- L'atrésie de l'œsophage (AO) est une malformation rare touchant un nouveau-né sur 2 500 à 4 000. Le pronostic à court terme est influencé par la présence d'une prématurité, de malformations associées (surtout cardiaques), la forme anatomique et la difficulté de l'anastomose chirurgicale.
- Si la survie atteint actuellement plus de 95 %, les complications à court et plus long terme sont fréquentes.
- Un reflux gastro-œsophagien est retrouvé dans 25 à 75 % des cas, et peut être responsable d'œsophagite peptique, de sténose anastomotique et d'endobrachyœsophage, facteurs de risque d'adénocarcinome de l'œsophage.
- Une dysphagie est fréquemment observée, parfois plusieurs années après la chirurgie pour AO, touchant jusqu'à 45 % des enfants à l'âge de 5 ans.
- La fistule œsotrachéale isolée est rare et son diagnostic souvent retardé par des symptômes peu évocateurs.
- Le traitement d'une fistule œsotrachéale est chirurgical ou endoscopique.
- La sténose congénitale de l'œsophage est souvent diagnostiquée en période néonatale devant des vomissements, parfois plus tard après l'introduction des morceaux dans l'alimentation.
- Il existe trois types histologiques de sténose congénitale selon leur origine embryologique : hypertrophie fibro-

musculaire, diaphragme membraneux ou muqueux, et hétérotopie trachéo-bronchique.

- Le traitement de première intention de la sténose congénitale de l'œsophage est la dilatation endoscopique ; la chirurgie est nécessaire en cas d'échec des dilatations (et d'emblée dans les formes avec hétérotopie trachéobronchique). Malgré ces traitements, la moitié des enfants reste symptomatique (dysphagie, blocage alimentaire) au long cours.
- Le diagnostic d'achalasie de l'œsophage repose sur la triade : opacification barytée, endoscopie et manométrie de l'œsophage.
- La recherche d'un syndrome sec et d'une insuffisance surrénalienne associés doit être systématique.
- Le traitement de l'achalasie de l'œsophage n'est pas codifié ; il repose sur les inhibiteurs calciques, la dilatation pneumatique, l'injection de toxine botulique et la myotomie de Heller.
- La rareté des malformations de l'œsophage et leur morbidité au long cours justifient que ces enfants soient pris en charge par des équipes médico-chirurgicales spécialisées.

Les affections traitées dans ce chapitre répondent toutes à la définition d'une maladie rare (le seuil communément admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2 000), et nécessitent une prise en charge complexe, individualisée et multidisciplinaire.

Atrésie de l'œsophage

L'atrésie de l'œsophage (AO) est une malformation rare qui atteint un nouveau-né sur 2 500 à 4 000. Les données récentes du registre épidémiologique français montrent que 150 à 160 enfants naissent chaque année dans notre pays avec une AO [4.1]. Si le pronostic à court terme est influencé par la présence d'une prématurité, de malformations associées (surtout cardiaques), la forme anatomique et la difficulté de l'anastomose chirurgicale, la survie actuelle des enfants présentant une AO dépasse 95 % [4.1, 4.2]. Les complications à court et plus long terme sont cependant fréquentes [4.3] (tab. 4.1).

Physiopathologie

Il s'agit d'une malformation d'origine inconnue touchant à la fois l'œsophage et la trachée (cartilage absent ou anormal, atteinte de la musculature du mur postérieur de la trachée), en rapport avec un trouble du développement embryologique du bourgeon digestif. Ce processus est sous la dépendance d'un certain nombre de gènes du développement, dont *sonic hedgehog* (*Shh*) et d'autres gènes régulant sa signalisation (*Gli2*, *Gli3* et *Foxf1*), qui jouent un rôle crucial dans la différenciation de l'œsophage et de la trachée. L'AO est isolée et sporadique dans la moitié des cas, et s'intègre dans un syndrome polymalformatif dans l'autre moitié des cas. Le plus fréquent est le syndrome VACTERL qui associe des anomalies vertébrale, anorectale, cardiaque, rénale et des membres, suggérant

– comme dans les formes isolées – l'implication précoce au cours de l'embryogenèse d'anomalies des gènes du développement. Des anomalies chromosomiques comme une trisomie (18 ou 21) ou une délétion (22q11 ou 17q22q23.3) peuvent être associées à une AO. Certains travaux suggèrent le rôle de facteurs environnementaux comme le diabète maternel [4.4].

Diagnostic et prise en charge initiale périnatale

Plusieurs classifications ont été décrites (fig. 4.1) [4.5]. Le type d'AO, essentiellement l'écart entre les culs-de-sac supérieur et inférieur de l'œsophage, conditionne le diagnostic, le traitement et surtout le pronostic. Le type I selon la classification de Ladd (10 % des cas) a de loin un plus mauvais pronostic que le type III (80 % des cas, avec fistule œso-trachéale associée). Le diagnostic anténatal est difficile, et il est rarement fait dans le type III. L'échographie peut montrer vers la 18^e semaine de grossesse un hydramnios, une microgastrie, rarement le cul-de-sac supérieur de l'œsophage et l'interruption de la lumière de l'œsophage. L'IRM fœtale semble plus sensible. Le diagnostic est plus souvent suspecté en période anténatale en cas de malformation associée (syndrome de VACTERL). À la naissance, l'apparition d'une hypersialorrhée et de vomissements salivaires précoces fait suspecter le diagnostic, confirmé par l'insertion d'une sonde nasogastrique. L'aspiration des sécrétions dans le cul-de-sac supérieur de l'œsophage est nécessaire

Tableau 4.1 Prévalence des principales complications observées dans l'AO à distance de l'intervention chirurgicale initiale.

Type de complications	Manifestations	Prévalence	Âge
Digestives	Reflux gastro-œsophagien Œsophagite peptique Métaplasie gastrique Métaplasie intestinale Dysphagie	26-70 % 9-53 % 15-20 % 1-2 % 45 %	1-10 ans 1-15 ans Adolescents, adultes Adolescents, adultes 5 ans
ORL/Respiratoires	Trachéomalacie Blockpnée-malaise Récidive de fistule Infections respiratoires Toux, bronchopathie	75 % Rare < 10 % 30 % 25-50 %	< 2 ans < 1 an < 18 mois 5 ans 2/3 avant 5 ans. Possible chez l'adulte
Orthopédiques	Déformation thoracique Scoliose	20 % 10-20 %	5-10 ans Tout âge

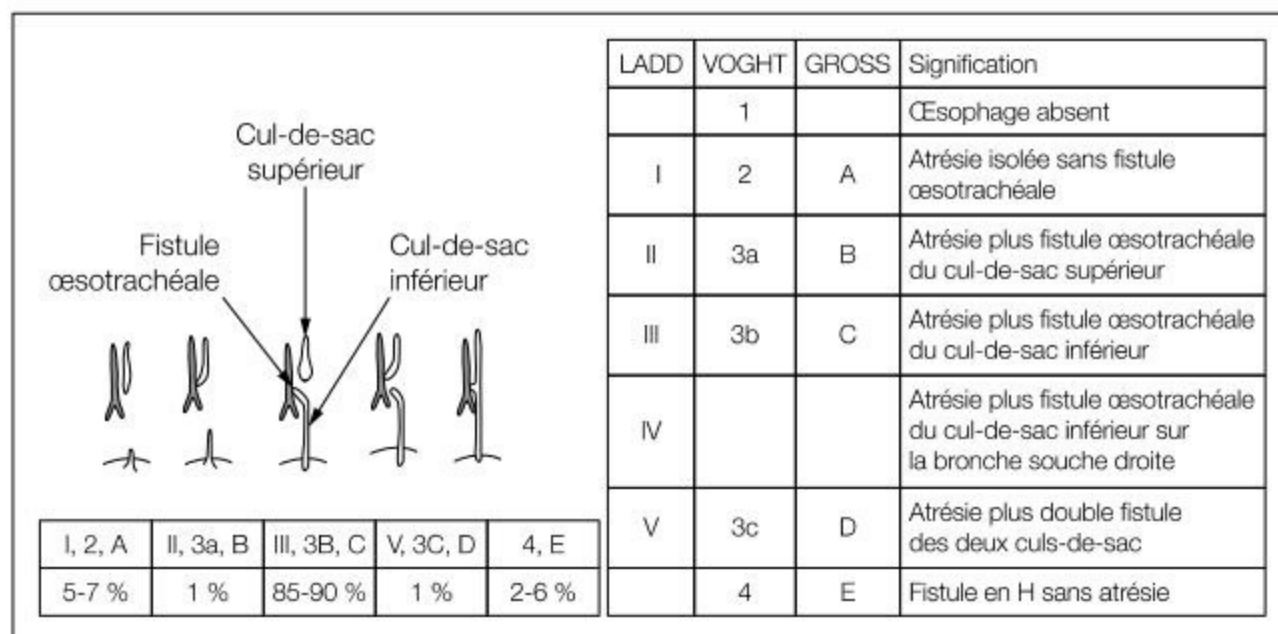


Figure 4.1 Types anatomiques d'atrésie de l'œsophage et classifications.

pour éviter les fausses routes. Le traitement chirurgical est réalisé dans les premiers jours de vie après mise en condition. Il consiste, après thoracotomie droite mini-invasive (ou thoracoscopie) en la fermeture de l'éventuelle fistule œsotrachéale et la suture des deux extrémités de l'œsophage. La distance entre les culs-de-sac supérieur et inférieur de l'œsophage détermine la qualité et la tension de la suture œsophagienne et parfois sa faisabilité. En cas de distance trop importante (souvent dans l'AO de type I), la suture primaire n'est pas possible. Une gastrostomie d'alimentation est alors mise en place avec aspiration continue du cul-de-sac supérieur, ou réalisation d'un pharyngostome, dans l'attente d'un allongement de l'œsophage permettant l'anastomose dans un deuxième temps, après quelques semaines à quelques mois. Des artifices d'allongement ont été décrits [4.6], mais il est parfois nécessaire de pratiquer dès la première année de vie une œsophagoplastie utilisant le côlon ou l'estomac (en confectionnant un tube gastrique à partir du fundus) quand l'anastomose est impossible.

Manifestations digestives à distance de la période néonatale

La prévalence du reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les enfants opérés d'une AO est supérieure à celle observée dans la population générale, variant selon les études et le mode d'exploration de 25 à 75 %. Le RGO a tendance à persister après l'âge de la marche

dans l'AO. Les conséquences du RGO sont nombreuses (tab. 4.2). L'œsophagite peptique est observée selon les études dans 9 à 53 % des cas, à distance de la période néonatale ; l'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (fig. 4.2) est une lésion muqueuse qui correspond au remplacement de la muqueuse malpighienne de l'extrémité distale de l'œsophage, soit par de la muqueuse gastrique (chez 5 à 30 % des patients), soit par de la muqueuse intestinale (plus rarement, chez 1 à 2 % des patients) [4.7]. La métaplasie intestinale est un facteur de risque de développer un adénocarcinome de l'œsophage, rapporté chez quelques jeunes adultes (le plus jeune ayant 20 ans) opérés en période néonatale d'une AO. Quelques cas de carcinome épidermoïde au niveau de la cicatrice de l'anastomose œsophagienne ont été décrits, très à distance de l'intervention, chez des adultes âgés de 40 à 50 ans. Le RGO favorise également la survenue d'une sténose anastomotique (fig. 4.3 et 4.4), parfois récidivante, qui peut survenir chez l'adulte. La prévalence de la sténose anastomotique varie selon les études de 8 à 49 %. Elle est le plus souvent révélée chez le nourrisson par des difficultés lors de la tétée ou de la prise du biberon. Chez l'enfant plus grand qui a été diversifié et mange des morceaux, la manifestation clinique la plus typique est le blocage alimentaire. L'AO représente 25 % des causes de blocage alimentaire chez l'enfant. Des dilatations œsophagiennes sont alors nécessaires et peuvent être réalisées à la bougie ou au ballonnet sous contrôle endoscopique [4.8] (voir chapitre 25).

Tableau 4.2. Conséquences du reflux gastro-œsophagien dans l'atrésie de l'œsophage.

Court terme
<ul style="list-style-type: none"> • Aggravation de la laryngomalacie • Sténose anastomotique précoce • Œsophagite peptique • Aggravation des troubles de l'oralité
Moyen terme
<ul style="list-style-type: none"> • Sténose anastomotique récidivante • Hyperréactivité bronchique
Long terme
<ul style="list-style-type: none"> • Endobrachyœsophage (œsophage de Barrett) • Adénocarcinome de l'œsophage

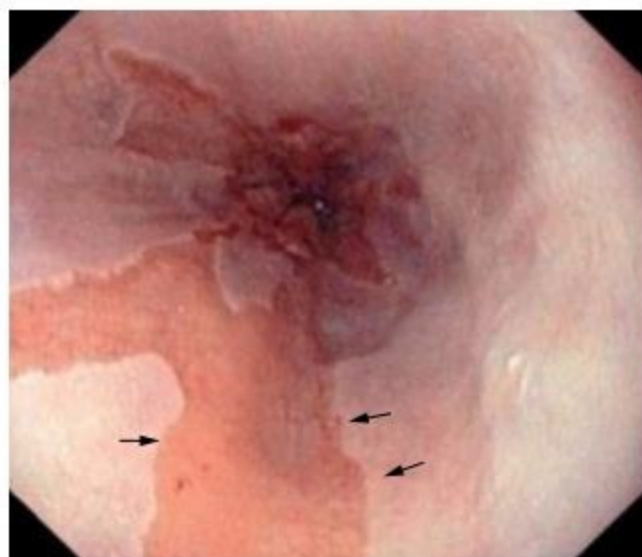


Figure 4.2 Aspect endoscopique d'un endobrachyœsophage (ou œsophage de Barrett) : les flèches marquent la jonction entre la muqueuse œsophagienne blanche (coloration à l'acide acétique) et l'endobrachyœsophage (rose saumon).

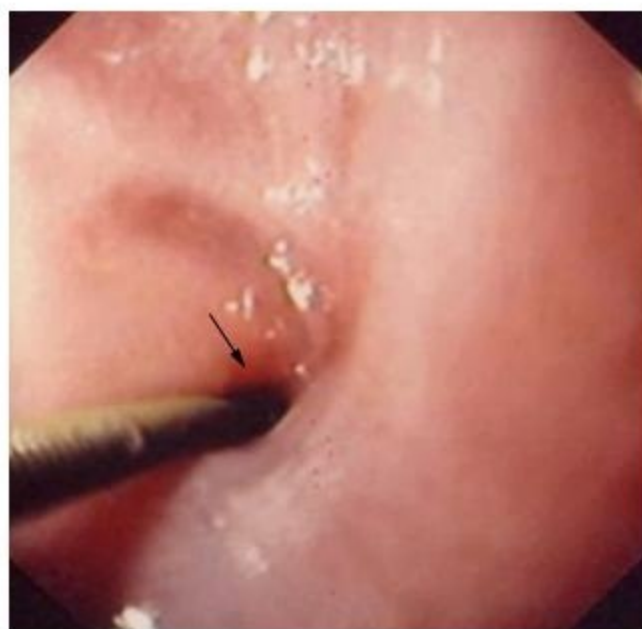


Figure 4.3 Sténose anastomotique de l'œsophage (flèche) avant dilatation œsophagienne.

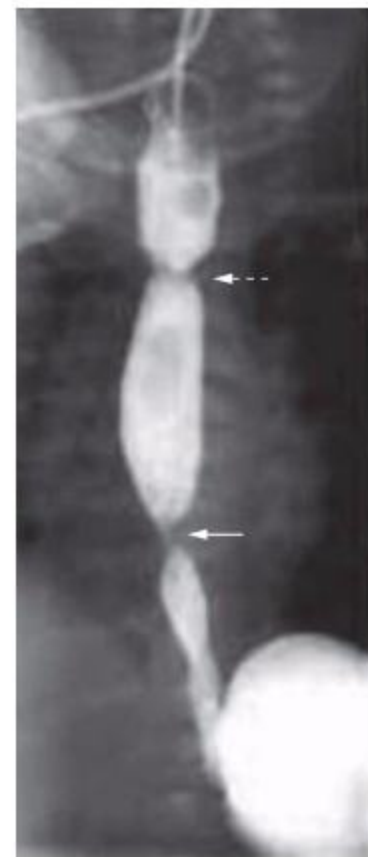


Figure 4.4. Sténose anastomotique dans les suites postopératoires d'une atrésie de l'œsophage (flèche pointillée), associée à une sténose congénitale localisée au niveau du tiers inférieur de l'œsophage (flèche pleine).

Des anomalies de la motricité œsophagienne, mais également du tonus et de la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage sont constamment observées à la manométrie chez les patients opérés d'une AO, même en l'absence de symptôme digestif. Ces anomalies de la motricité pourraient dépendre de facteurs intrinsèques liés à la pathologie congénitale – développement incomplet ou anormal des structures neuromusculaires de la paroi œsophagienne (des anomalies des plexus d'Auerbach ont été observées au niveau de l'œsophage et de l'estomac chez les patients opérés d'une AO) – et/ou être une conséquence de la réparation chirurgicale, avec des lésions du nerf vague au décours de la dissection et de la mobilisation de l'œsophage. L'anastomose est constamment le siège d'un apéristaltisme, plus ou moins étendu, qui pourrait être à l'origine ou favoriser des épisodes de dysphagie, parfois plusieurs années après la chirurgie. Ces épisodes de dysphagie touchent dans certaines séries jusqu'à 45 % des enfants à l'âge de 5 ans. La manométrie haute résolution est une nouvelle technique, moins invasive, qui permet une analyse plus simple et

plus précise des troubles de la motricité œsophagienne ; elle se développe actuellement et les premiers profils de patients opérés d'AO deviennent disponibles [4.9].

La prévalence du RGO est telle que la plupart des équipes proposent un traitement médical antireflux (traitement antisécrétoire par inhibiteurs de la pompe à protons) systématique et prolongé [4.10]. Quand le RGO est sévère, compliqué, en particulier de manifestations respiratoires ou de récurrence de la sténose anastomotique, une intervention antireflux (le plus souvent par valve de Nissen) est nécessaire ; elle pourrait protéger le patient du risque d'adénocarcinome.

Si la réparation chirurgicale initiale de l'AO n'est pas possible (forme à très grand défaut) ou le résultat fonctionnel mauvais (dysphagie complète), un remplacement œsophagien par œsophagoplastie utilisant le côlon ou l'estomac (transposition gastrique) est nécessaire [4.11]. Ce type d'intervention a une morbidité non négligeable et les résultats à distance sur la croissance staturopondérale, l'état nutritionnel et l'état respiratoire sont médiocres. Les indications de ce type d'intervention doivent donc être soigneusement évaluées.

Devenir nutritionnel

Le retard staturopondéral n'est pas exceptionnel, en dépit des progrès des techniques chirurgicales, de la réanimation néonatale et du soutien nutritionnel. Les facteurs favorisants sont la présence d'un grand défaut, les troubles de motricité et la dysphagie, l'association à une cardiopathie ou à une anomalie chromosomique, le RGO, une sténose anastomotique, ou un remplacement œsophagien. Une attention particulière sur l'état nutritionnel et la croissance sont nécessaires, en particulier au moment des pics de croissance (trois premières années de vie, période pubertaire).

Manifestations ORL et respiratoires

Les manifestations ORL et respiratoires sont particulièrement fréquentes, surtout les premières années. La morbidité diminue avec l'âge, même si des manifestations respiratoires (toux, infection, asthme) ont été décrites à tout âge.

En dehors des malformations associées, cardiaques notamment, la pathogénie des manifestations ORL et respiratoires met en cause divers facteurs, congénitaux ou acquis,

qui s'intriquent. Le RGO, les troubles de la motricité œsophagienne, la sténose anastomotique de l'œsophage sont d'importants facteurs de risque, en favorisant l'inhalation et en aggravant la trachéomalacie.

Les anomalies trachéobronchiques touchent le cartilage et l'innervation. La trachéomalacie est définie comme un collapsus localisé ou généralisé de la lumière responsable d'une obstruction trachéale, considérée comme pathologique quand elle dépasse 50 % de la lumière. Une trachéomalacie est présente chez 75 % des patients avec AO et fistule œsotrachéale, mais elle n'est sévère, responsable d'épisodes de malaise grave et de bradycardie, que chez 15 à 33 % d'entre eux [4.12]. La trachéomalacie a comme conséquence la stase des sécrétions et favorise ainsi les infections bronchopulmonaires. Elle est aggravée par le RGO, les fausses routes, la distension sus-anastomotique de l'œsophage (compression postérieure de la trachée), ou encore des rapports vasculaires anormaux (compression antérieure de la trachée par l'aorte ou le tronc artériel brachio-céphalique). La trachéomalacie a tendance à s'améliorer avec le temps et le traitement des facteurs associés comme le RGO. Dans les formes sévères, qui se traduisent par des manifestations respiratoires graves, parfois des malaises, la pose d'une prothèse trachéale (stent) ou plus souvent un traitement chirurgical (aortopexie ou traitement d'un RGO persistant) peut être nécessaire [4.13].

La fistule œsotrachéale récidive dans environ 10 % des cas après réparation chirurgicale, habituellement dans un délai de 2 à 18 mois [4.14]. La récurrence s'observe plus fréquemment en cas de lâchage de la suture initiale, d'anastomose sous tension ou de sténose congénitale de l'œsophage associée. Elle se manifeste par une toux, des fausses routes, voire des accès de cyanose au cours des repas, des pneumopathies à répétition, un foyer pulmonaire chronique ; plus rarement, par une aérogastrie ou des ballonnements. Un nouveau traitement chirurgical est dans ce cas nécessaire ; l'injection de glue ou d'acide hyaluronique dans la fistule par voie endoscopique, le plus souvent par voie bronchoscopique, a aussi été proposée [4.15].

Devenir orthopédique

Une déformation de la cage thoracique et une scoliose sont rapportées chez respectivement 20 % et 10 à 50 % des patients.

La déformation thoracique n'a qu'un retentissement esthétique, sans conséquence sur la fonction ventilatoire. La scoliose est d'autant plus fréquente qu'il existe des anomalies vertébrales, que le patient a subi une thoracotomie, une résection de côtes ou de muscles dorsaux. Elle peut être associée à des anomalies de la fonction ventilatoire. Le risque de scoliose est 13 fois supérieur dans la population d'AO à celui de la population générale, associé dans près de la moitié des cas à des anomalies vertébrales. La correction chirurgicale de la scoliose est rarement nécessaire, sauf en cas d'anomalies vertébrales sévères. L'abord chirurgical mini-invasif lors de la réparation initiale de l'AO (thoracoscopie, voie axillaire) a permis une réduction de la prévalence de la scoliose.

Qualité de vie : transition à l'âge adulte

Il est indispensable d'organiser la transition à l'âge adulte des affections chroniques débutant dans l'enfance. Ceci est particulièrement vrai dans l'AO où le concept initial de guérison une fois l'anastomose chirurgicale réalisée est maintenant abandonné au profit de la reconnaissance de la morbidité à distance de la période néonatale et de la nécessité d'un suivi prolongé. L'âge idéal et les modalités de cette transition nécessitent une collaboration étroite entre les équipes pédiatriques et les équipes de médecine d'adultes qui acceptent de prendre en charge ces jeunes patients présentant une affection qu'elles connaissent peu ou pas au départ. La qualité de vie est satisfaisante mais le plus souvent inférieure à celle de la population générale, en raison des symptômes digestifs, respiratoires, ou des malformations associées.

Conclusion

Même si le pronostic de l'AO s'est considérablement amélioré, la fréquence des complications (digestives, ORL, respiratoires, nutritionnelles, orthopédiques) à distance de l'intervention initiale et la nécessité d'une surveillance des lésions œsophagiennes secondaires à l'AO et au RGO justifient de proposer un suivi multidisciplinaire systématique à tout patient opéré d'une AO.

Fistule œsotrachéale isolée

La fistule œsotrachéale est associée dans 95 % des cas à une AO. Les fistules isolées sont donc exceptionnelles et représentent moins de 1 % des malformations de l'œsophage [4.16]. Elles correspondent à des anomalies de séparation entre œsophage et trachée dont l'origine embryologique est commune et le développement régulé par des facteurs de transcription et de croissance (dont *sonic hedgehog*). Leur étiologie reste inconnue.

Clinique

Lorsque la fistule œsotrachéale est large, elle se manifeste habituellement dès les premiers jours de vie par l'apparition de signes respiratoires paroxystiques (toux, cyanose, accès de suffocation, détresse respiratoire) au moment des prises alimentaires. La fistule peut être responsable d'un ballonnement abdominal isolé ou associé aux signes respiratoires. Si la fistule est étroite, les signes cliniques sont atténués et le diagnostic peut être tardif, certains cas n'ayant été révélés qu'à l'âge adulte même si des signes cliniques non spécifiques étaient souvent présents précocement.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'opacification œsophagienne et sur l'endoscopie digestive et trachéale. Les radiographies sans préparation sont normales et le TOGD classique peut méconnaître la fistule si elle est étroite ou obstruée par des sécrétions. Il peut être nécessaire de réaliser une opacification en plaçant une sonde au niveau de l'œsophage moyen dans laquelle on injecte un produit opaque fluide et hydrosoluble, avec contrôle en scopie et réalisation de clichés de profil. Le scanner (en particulier 3D) peut aussi localiser la fistule avec précision. L'endoscopie trachéale est l'examen de référence en cas de forte suspicion de fistule œsotrachéale lorsque les examens précités sont normaux. L'orifice trachéal, plus large que l'orifice œsophagien, sera plus facilement visualisé ; la mise en évidence dans la trachée de bleu de méthylène instillé dans l'œsophage permet un diagnostic de certitude.

Traitement

Le traitement repose classiquement sur la chirurgie, habituellement par abord cervical. Le repérage de la fistule est aidé par la présence d'une sonde placée par trachéoscopie dans la fistule. La fistule est sectionnée puis les sutures œsophagienne et trachéale réalisées avec interposition d'un lambeau pleural ou musculaire pour éviter une reperméabilisation de la fistule, qui est le risque principal après chirurgie. Des traitements endoscopiques ont été proposés : injection de colle tissulaire synthétique (Histoacryl®) dans la fistule, électrocoagulation ou combinaison des deux techniques. Là encore, le risque principal est la reperméabilisation de la fistule.

Sténose congénitale de l'œsophage

La sténose congénitale de l'œsophage (SCO) est due à une malformation congénitale de la paroi œsophagienne. Il s'agit d'une pathologie rare, dont l'incidence est estimée à un cas pour 25 000 à 50 000 naissances. La SCO est associée dans environ un tiers des cas à d'autres malformations congénitales, en particulier AO ou fistule œsotrachéale [4.17]. Trois types anatomiques de SCO sont décrits : par hypertrophie fibromusculaire ou fibreuse, par diaphragme membraneux ou muqueux, et par hétérotopie trachéobronchique (caractérisée par la présence dans la sous-muqueuse d'îlots glandulaires analogues aux glandes bronchiques et/ou de tissu cartilagineux). Une quatrième variante consiste en l'existence de sténoses multiples. La localisation la plus fréquente de la SCO est le tiers inférieur de l'œsophage, la moins fréquente le tiers supérieur (fig. 4.4 et 4.5).

Les enfants présentent le plus souvent une dysphagie, des épisodes de blocage alimentaire et/ou des vomissements apparaissant au moment de l'introduction des morceaux dans l'alimentation. Plus rarement, des épisodes de détresse respiratoire peuvent être révélateurs. Quand elle est associée à une AO, la SCO peut être diagnostiquée lors du TOGD de contrôle réalisé en postopératoire (fig. 4.4).

Trois examens sont pratiqués pour confirmer le diagnostic : une opacification œsogastrique, une endoscopie œsophagienne et si possible une échoendoscopie



Figure 4.5. Sténose congénitale localisée (flèche) au niveau du tiers inférieur de l'œsophage.

transœsophagienne. L'opacification œsogastrique est l'examen de référence. Elle permet de localiser la sténose avec précision, de mesurer sa hauteur ainsi que son degré et de montrer une éventuelle dilatation de l'œsophage d'amont. L'endoscopie œsophagienne permet de retrouver la sténose, d'évaluer son degré et, si elle peut être franchie par l'endoscope, d'en mesurer la hauteur. Elle permet de réaliser des biopsies et d'éliminer les autres causes de sténose, peptique, caustique, ou secondaire à une œsophagite à éosinophiles. Sa réalisation doit être très prudente en raison du risque de perforation iatrogène accru dans ce type de pathologie.

La réalisation d'une endoscopie laryngo-trachéobronchique est recommandée au cours de la même anesthésie, ce qui permet l'examen de l'arbre trachéobronchique et la recherche d'une fistule œsotrachéale et d'une malformation laryngotrachéale associées.

L'échoendoscopie transœsophagienne est une technique récente qui permet de distinguer les sténoses fibromusculaires de celles liées à la persistance de reliquat trachéobronchique (cartilage dans la paroi de l'œsophage) et d'orienter dans ce dernier cas vers un traitement chirurgical d'emblée. Le scanner ou l'IRM thoracique ne permettent pas une étude suffisamment précise de la paroi œsophagienne. Si l'échoendoscopie n'est pas réalisable (en particulier du fait du diamètre de l'échoendoscope), ces examens peuvent mettre en évidence une hétérotopie trachéobronchique, avec une préférence pour l'IRM.

La pH-métrie ou la manométrie ne sont justifiées qu'en cas de doute diagnostique avec une cause secondaire de sténose de l'œsophage (sténose peptique, achalasie de l'œsophage).

Le traitement de la SCO n'est pas codifié : il repose sur la dilatation endoscopique ou l'intervention chirurgicale (résection de la zone pathologique avec anastomose terminotermine). Deux techniques de dilatation endoscopique sont possibles : par des sondes de calibre croissant (type bougie de Savary) ou par ballonnet hydrostatique. Plusieurs dilatations sont le plus souvent nécessaires. D'autres techniques de traitement endoscopique ont été proposées mais sont beaucoup plus rarement utilisées : exérèse endoscopique par électrocautérisation ou par laser. Pour de nombreux auteurs, l'existence de résidus cartilagineux à type de reliquat trachéobronchique rend inefficace la dilatation endoscopique et augmente le risque de perforation œsophagienne iatrogène, justifiant un traitement chirurgical d'emblée. Une résection/anastomose œsophagienne est également indiquée en cas d'échec de séances répétées de dilatation pour une SCO non liée à une hétérotopie trachéobronchique.

Quelle que soit la technique utilisée, une attention particulière doit être portée à l'existence d'un RGO sous-jacent qui pourrait justifier la réalisation d'une valve de type Nissen afin d'éviter la survenue d'une sténose peptique secondaire. L'évolution de ces patients est marquée par l'apparition d'une dysphagie dans plus de la moitié des cas [4.17].

Duplication de l'œsophage

La duplication de l'œsophage est une formation kystique (sphérique ou tubulaire) située au contact de l'œsophage et dont la paroi est constituée de tissu œsophagien (musculature lisse et muqueuse de type œsophagien). Elle représenterait 15 à 20 % des duplications digestives et 10 à 20 % des malformations œsophagiennes. La communication directe de l'œsophage avec la duplication est exceptionnelle. Différentes formes sont décrites : duplication isolée, située le plus souvent dans le médiastin postérieur et inférieur, duplications multiples sus et sous-diaphragmatiques, duplication associée à un kyste bronchogénique ou à des malformations vertébrales ou médullaires.

La découverte de la duplication survient dans 25 % des cas en période néonatale et avant 2 ans dans 70 à 95 % des cas. Le diagnostic peut être porté lors d'une échographie anténatale. La symptomatologie clinique dépend de la localisation de la duplication. Certaines duplications sont asymptomatiques et découvertes de façon fortuite. D'autres sont révélées par des symptômes respiratoires : toux, infections respiratoires récurrentes, détresse respiratoire progressive (en raison de l'extension de la lésion), plus rarement hémoptysie. La duplication se révèle parfois par des signes digestifs : douleurs, vomissements, plus rarement dysphagie. Le diagnostic repose sur l'imagerie : radiographie pulmonaire, complétée d'un scanner thoracique qui retrouve une masse de tonalité hydrique ne prenant pas le contraste lors de l'injection. L'IRM met en évidence une masse de faible signal sur les séquences T1 et de très fort signal sur les séquences T2 ; elle permet de mieux visualiser les rapports anatomiques de la duplication. L'endoscopie digestive doit être systématique ; elle peut révéler une fistule au niveau de la duplication et évalue également le degré de compression œsophagienne.

Des malformations, le plus souvent vertébrales, sont associées dans 50 % des cas. Les principaux diagnostics différentiels sont un kyste bronchogénique en cas de localisation médiastinale, un lymphangiome kystique, un kyste bronchogénique, un abcès, un kyste du tractus thyroïdien ou un kyste thymique en cas de localisation cervicale.

Le traitement de la duplication de l'œsophage est l'exérèse chirurgicale, si possible complète quelle qu'en soit la forme anatomique, en raison du risque de complications à tout âge (compressions respiratoires et digestives, rupture, hémorragie) et de cancérisation chez l'adulte. La voie d'abord varie avec l'extension et la localisation de la duplication (laparotomie, thoracotomie, cervicotomie) [4.18].

Inlet patch

L'*inlet patch* est une zone d'hétérotopie de muqueuse gastrique localisée au niveau de l'œsophage proximal (fig. 4.6) [4.19], dont le diagnostic est confirmé par l'examen histologique des biopsies. Sa prévalence n'est pas connue chez l'enfant ; elle varie de 0,3 à 10 % chez l'adulte, plus élevée lorsque sa

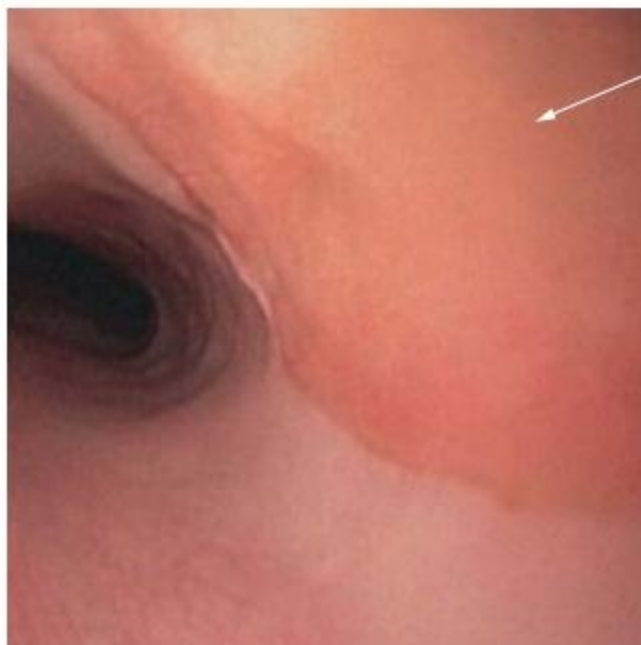


Figure 4.6. *Inlet patch* (hétérotopie de muqueuse gastrique) localisé (flèche) au niveau du tiers supérieur de l'œsophage.

recherche est systématique. Sa prévalence est probablement sous-estimée car sa localisation fréquente juste sous la bouche de Killian peut le rendre difficilement visible. L'étiologie de l'*inlet patch* reste discutée. Pour certains, il s'agit d'une pathologie acquise, comme la métaplasie gastrique ou intestinale du bas œsophage ; pour d'autres, il s'agit d'une malformation congénitale. L'*inlet patch* est fréquemment associé à une métaplasie du bas œsophage chez l'adulte. L'*inlet patch* est le plus souvent asymptomatique. Certains symptômes associés à la présence d'un *inlet patch* ont été rapportés : dysphagie, blocage alimentaire, toux ou irritation pharyngée pour lesquels la mise en route d'un traitement par IPP peut être efficace. Des cas d'ulcérations, d'hémorragie, de sténose œsophagienne au niveau de l'*inlet patch* ont plus rarement été rapportés, essentiellement chez l'adulte.

Achalasie de l'œsophage

L'achalasie de l'œsophage est un trouble moteur de l'œsophage défini par l'absence de contractions propagées (apéristaltisme) au niveau du corps de l'œsophage, associée le plus souvent à une absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) au cours des déglutitions et à une hypertonie du SIO. L'évolution spontanée de l'achalasie conduit à une dilatation progressive de l'œsophage.

Pathogénie

L'étiologie de l'achalasie de l'œsophage est inconnue. Un facteur pathogène environnemental (infectieux, en particulier viral) pourrait conduire à des phénomènes inflammatoires au niveau des neurones inhibiteurs des plexus myentériques œsophagiens chez un patient ayant une prédisposition génétique, favorisant ainsi des réactions dysimmunitaires qui déterminent la dégénérescence des plexus nerveux.

Épidémiologie

L'achalasie de l'œsophage est une affection rare dont l'incidence est estimée à un cas pour 100 000 à 200 000 naissances et la prévalence de 1 à 2/100 000 [4.20]. L'achalasie affecte tous les âges mais elle est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. La plupart des formes se manifestent après l'âge de 5 ans et sont sporadiques, avec un sex-ratio de 1. L'achalasie de l'œsophage est parfois associée à une autre pathologie : syndrome de Sjögren, dysautonomie, syndrome d'Allgrove ou syndrome des 3A (achalasie, alacrymie, résistance à l'ACTH et troubles dysautonomiques) [4.21].

Clinique

Les symptômes révélateurs de l'achalasie chez l'enfant sont proches de ceux observés chez l'adulte. Les symptômes digestifs dominent : régurgitations, vomissements habituellement constitués d'aliments non digérés, parfois uniquement nocturnes, souvent tardifs. La dysphagie porte le plus souvent sur les aliments solides, mais elle est parfois paradoxale, touchant les liquides. Les patients s'alimentent lentement. Un retard de croissance staturopondérale est fréquemment observé. D'autres symptômes moins évocateurs sont possibles : douleurs rétrosternales, manifestations respiratoires (toux souvent nocturne, pneumopathies récidivantes) qui peuvent être isolées. Les symptômes s'aggravent progressivement mais peuvent être intermittents.

Diagnostic

La manométrie œsophagienne est l'examen de référence pour le diagnostic d'achalasie. Elle permet d'affirmer le diagnostic en montrant :

- un apéristaltisme œsophagien (constant et essentiel au diagnostic) avec des contractions simultanées ou de faible amplitude,

des ondes spontanées ou répétitives, parfois des ondes simultanées de forte amplitude (achalasie dite « vigoureuse ») ;

- une achalasie du SIO, c'est-à-dire une relaxation absente ou incomplète du SIO, parfois associée à une hypertonie du SIO.

La manométrie haute résolution a permis chez l'adulte une nouvelle classification qui pourrait être prédictive de la réponse au traitement [4.22].

La fibroscopie ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'achalasie ; néanmoins, elle doit être systématique car elle peut éliminer une dyskinésie œsophagienne secondaire à une sténose du bas œsophage ou à une tumeur cardiaque (léiomyome). Elle permet d'évaluer la muqueuse œsophagienne et de réaliser des biopsies œsophagiennes pour éliminer une œsophagite à éosinophiles.

La radiographie (transit œsogastroduodénal) a une sensibilité de l'ordre de 70 % pour le diagnostic d'achalasie de l'œsophage. Elle permet de suspecter le diagnostic en montrant un œsophage dilaté, associé à un retard de la vidange œsophagienne et à un aspect en queue de radis de la jonction œsogastrique (fig. 4.7). La dilatation, habituellement absente chez l'enfant jeune, ne devient évidente que dans des situations cliniques plus évoluées.

Ces trois examens (transit œsogastroduodénal, fibroscopie digestive haute avec biopsies étagées de l'œsophage et manométrie œsophagienne) doivent être réalisés au cours du bilan diagnostique initial d'une achalasie.

Traitement

Le traitement de l'achalasie a pour but la réduction de la pression du SIO et l'amélioration de la vidange œsophagienne. La rareté des études chez l'enfant ne permet pas de proposer une stratégie thérapeutique claire [4.23].

Traitement médicamenteux

Il s'agit des inhibiteurs calciques et des dérivés nitrés à libération prolongée, dont l'efficacité est modérée. Leur utilisation est limitée par une faible durée d'action et la fréquence élevée des effets secondaires (flush, céphalées, hypotension). Ils peuvent être proposés en première intention en l'absence de dilatation de l'œsophage.



Figure 4.7. Transit œsophagien baryté montrant un œsophage dilaté, avec stase du produit de contraste et aspect en queue de radis (flèche) de la jonction œsogastrique typique d'une achalasie de l'œsophage.

Traitement endoscopique

Le traitement endoscopique de l'achalasie de l'œsophage repose sur la dilatation pneumatique et l'injection de toxine botulique au niveau du SIO. Très récemment, les techniques de myotomie perendoscopique ont été introduites chez l'enfant mais l'expérience en reste très limitée [4.23].

Dilatation pneumatique

Le but de la dilatation pneumatique est de provoquer une dilacération des fibres musculaires du SIO afin de réduire l'obstacle fonctionnel cardiaque [4.24]. Plusieurs séances peuvent être nécessaires. L'efficacité à court terme de la dilatation pneumatique est bonne chez l'adulte (75 à 90 % des cas), mais une nouvelle dilatation à long terme est nécessaire dans 65 % des cas. Le principal facteur prédictif d'une mauvaise réponse à la dilatation pneumatique est le jeune âge, ce qui limite bien sûr son utilisation en pédiatrie. La principale complication de la dilatation, en dehors de la récurrence de l'achalasie, est la perforation œsophagienne.

Toxine botulique

L'injection de toxine botulique dans le SIO bloque la libération de l'acétylcholine au niveau de la synapse parasympathique et provoque ainsi une chute de la pression du SIO [4.25]. Cette injection est réalisée au cours d'une endoscopie à l'aide d'une aiguille à sclérose, dans les quatre cadrans au niveau du SIO, environ 1 centimètre au-dessus de la ligne Z. Chez l'adulte, les résultats sont bons à court terme (80 % à 1 mois) mais la symptomatologie récidive dans 50 % des cas à 1 an, avec une diminution de l'efficacité lors des injections ultérieures. La technique semble plutôt réservée aux achalasies « vigoureuses », aux sujets de plus de 50 ans ou en cas de contre-indication à la chirurgie. L'injection de toxine botulique est très peu utilisée chez l'enfant en France.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de l'AO est la myotomie selon la technique de Heller, le plus souvent associée à un dispositif antireflux en raison du risque important de RGO en cas de réalisation de la myotomie seule [4.23].

Il n'y a pas de stratégie thérapeutique optimale et consensuelle au cours de l'achalasie chez l'enfant ; les dilatations pneumatiques et la myotomie semblent les deux seuls traitements efficaces même si leurs résultats au long cours n'ont pas été évalués de façon satisfaisante chez l'enfant.

Autres malformations œsophagiennes : bronche œsophagienne, diverticule

Bronche œsophagienne

Il s'agit d'une malformation très rare, dont moins de 200 cas ont été publiés [4.26], qui correspond à une communication anormale, congénitale, entre l'œsophage et une bronche souche, lobaire ou segmentaire (droite dans 95 % des cas). Elle est due à un trouble de l'embryogenèse entre le 32^e et le 41^e jour de vie. L'origine est multifactorielle avec peut-être une prédisposition génétique. Le poumon correspondant à la bronche est soit du poumon hypoplasique soit un séquestre extralobaire. La vascularisation peut être

systémique (aorte et veine cave) ou pulmonaire (séquestration intralobaire). D'autres malformations, surtout œsophagiennes, sont souvent associées : AO avec ou sans fistule œsotrachéale, syndrome de VACTERL... La présentation clinique est une détresse respiratoire néonatale ou plus tardive, une découverte lors de la cure chirurgicale d'une AO, ou encore à l'occasion du bilan d'infections respiratoires récidivantes. Le diagnostic repose sur l'imagerie avec opacification et sur l'endoscopie œsophagienne. Le traitement est chirurgical avec résection du tissu pulmonaire anormal ou du séquestre.

Diverticule de l'œsophage

Sur le plan anatomique et embryologique, on distingue deux types de diverticule de l'œsophage : les « vrais » diverticules qui intéressent l'ensemble des tuniques de la paroi œsophagienne et les « faux » diverticules qui n'intéressent que la muqueuse et la sous-muqueuse.

Les vrais diverticules sont très rares. Il s'agit soit de la persistance d'un diverticule muqueux d'origine embryonnaire, soit de l'abouchement dans l'œsophage d'une duplication œsophagienne à minima. Les faux diverticules correspondent à des hernies de la muqueuse à travers un défaut musculaire d'origine congénitale dans la paroi œsophagienne. Ils sont surtout localisés dans les deux tiers inférieurs de l'œsophage. Ces pathologies ne se révèlent classiquement que chez l'adulte.

Le diagnostic du diverticule de l'œsophage repose sur l'opacification œsophagienne réalisée devant des vomissements à répétition ou une dysphagie inexplicable. Elle permet de localiser le ou les diverticules. En cas de doute diagnostique, un examen endoscopique peut être réalisé, en gardant à l'esprit le risque de perforation iatrogène si l'œsophagoscope pénètre dans la poche diverticulaire. Le traitement repose sur la chirurgie, classiquement menée par thoracotomie gauche, avec une résection de la région diverticulaire suivie d'une suture œsophagienne latérale. Certains auteurs ont proposé un abord laparoscopique en cas de diverticule du tiers inférieur de l'œsophage. D'autres techniques par voie endoscopique pourraient être proposées, transpositions de celles utilisées chez l'adulte pour le traitement des diverticules de Zenker, qui constituent une hernie de l'œsophage à la jonction entre le pharynx et l'œsophage.

Références

- [4.1] Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N *et al.* Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg* 2013 ; 48 : 1664-9.
- [4.2] Goyal A, Jones MO, Couriel JM *et al.* Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 ; 91 : F381-4.
- [4.3] Legrand C, Michaud L, Salleron J *et al.* Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 808-11.
- [4.4] Oddsberg J. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 (Suppl 1) : S4-5.
- [4.5] Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 24.
- [4.6] Sroka M, Wachowiak R, Losin M *et al.* The Foker technique (FT) and Kimura advancement (KA) for the treatment of children with long-gap esophageal atresia (LGEA): lessons learned at two European centers. *Eur J Pediatr Surg* 2013 ; 23 : 3-7.
- [4.7] Schneider A, Michaud L, Gottrand F. Esophageal atresia: metaplasia, Barrett. *Dis Esophagus* 2013 ; 26 : 425-7.
- [4.8] Michaud L, Gottrand F. Anastomotic strictures: conservative treatment. *J Pediatr Gastroenterol* 2011 ; Nutr 52 (Suppl 1) : S18-9.
- [4.9] Lemoine C, Aspirot A, Le Henaff G *et al.* Characterization of esophageal motility following esophageal atresia repair using high-resolution esophageal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 56 : 609-14.
- [4.10] Hagander L, Muszynska C, Arnbjornsson E *et al.* Prophylactic treatment with proton pump inhibitors in children operated on for oesophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2012 ; 22 : 139-42.
- [4.11] Loukogeorgakis SP, Pierro A. Replacement surgery for esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2013 ; 23 : 182-90.
- [4.12] Kovesi T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update. *Dis Esophagus* 2013 ; 26 : 413-6.
- [4.13] Kay-Rivest E, Baird R, Laberge JM *et al.* Evaluation of aortopexy in the management of severe tracheomalacia after esophageal atresia repair. *Dis Esophagus* 2014.
- [4.14] Bruch SW, Hirsch RB, Coran AG. The diagnosis and management of recurrent tracheoesophageal fistulas. *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 337-40.
- [4.15] Briganti V, Coletta R, Giannino G *et al.* Usefulness of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in bronchoscopic treatment of recurrent tracheoesophageal fistula in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 ; 75 : 1191-4.
- [4.16] Crabbe DC. Isolated tracheo-oesophageal fistula. *Paediatr Respir Rev* 2003 ; 4 : 74-8.
- [4.17] Michaud L, Coutenier F, Podevin G *et al.* Characteristics and management of congenital esophageal stenosis: findings from a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 186.
- [4.18] Ruiz-Tovar J, Marlasca LL, Perez de Oteyza J. Oesophageal duplication cyst: thoracoscopic resection. *Am Surg* 2010 ; 76 : 787-9.
- [4.19] Georges A, Coopman S, Rebeuh J *et al.* Inlet patch: clinical presentation and outcome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 419-23.
- [4.20] Marlais M, Fishman JR, Fell JM *et al.* UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child* 2011 ; 96 : 192-4.
- [4.21] Alhussaini B, Gottrand F, Goutet JM *et al.* Clinical and manometric characteristics of Allgrove syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 53 : 271-4.
- [4.22] Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J *et al.* Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 27-37.
- [4.23] Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc* 2014 ; 6 : 105-11.
- [4.24] Di Nardo G, Rossi P, Oliva S *et al.* Pneumatic balloon dilation in pediatric achalasia: efficacy and factors predicting outcome at a single tertiary pediatric gastroenterology center. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 927-32.
- [4.25] Ip KS, Cameron DJ, Catto-Smith AG *et al.* Botulinum toxin for achalasia in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 15 : 1100-4.
- [4.26] Sugandhi N, Sharma P, Agarwala S *et al.* Esophageal lung: presentation, management, and review of literature. *J Pediatr Surg* 2011 ; 46 : 1634-7.

Ingestion de corps étrangers et de substances caustiques

Laurent Michaud, Jean-Pierre Olives, Emmanuel Mas

Points essentiels

- L'ingestion d'un corps étranger (CE) ou d'un produit caustique est une éventualité fréquente chez l'enfant.
- Les CE ingérés sont le plus souvent éliminés spontanément, sans manifestation clinique ni complication. La prise en charge d'un CE digestif dépend de sa taille, de sa nature (toxique ou non), de son caractère (traumatisant ou non), de sa localisation, de l'âge et de la symptomatologie de l'enfant, et de ses antécédents médicaux.
- Les CE incarcérés dans l'œsophage doivent être retirés sans délai, à l'exception des CE non traumatisants situés dans le 1/3 inférieur de l'œsophage. En effet, la majorité de ces CE passe spontanément dans l'estomac ; si l'enfant est totalement asymptomatique, une surveillance en milieu hospitalier est proposée. Si l'enfant est symptomatique (douleurs, vomissements) ou si le CE persiste dans le 1/3 inférieur de l'œsophage après un délai de 12 heures après l'ingestion, il doit être retiré sans délai.
- Les piles boutons localisées dans l'œsophage, les CE traumatisants (CE pointus, coupants) œsophagiens ou gastriques, les aimants quand ils sont multiples (œsophagiens ou gastriques) doivent être extraits en urgence.
- L'extraction endoscopique est la technique de référence pour l'ablation des CE digestifs.
- L'ingestion d'un produit caustique impose la réalisation systématique d'une

endoscopie digestive pour rechercher et évaluer les lésions.

- La principale complication des lésions caustiques de l'œsophage est la survenue d'une sténose œsophagienne. Les sténoses apparaissent après la 3^e semaine, justifiant une opacification barytée œsogastroduodénale à la fin du 1^{er} mois.
- Une seule étude randomisée contrôlée suggère que l'utilisation de corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse puisse réduire le risque de survenue d'une sténose œsophagienne en cas d'œsophagite caustique de stade 2b. Aucune donnée n'est disponible pour le stade 3.
- Ces sténoses sont souvent multiples, longues et tortueuses ; leur dilatation endoscopique est difficile et dangereuse.
- Pour limiter les sténoses récidivantes, l'application locale de mitomycine C ou l'injection de triamcinolone peuvent être envisagées. En cas d'échec, un geste chirurgical (résection de la sténose, coloplastie ou tube gastrique) est justifié.
- Une surveillance endoscopique 15 à 20 ans après l'ingestion est justifiée pour dépister un cancer épidermoïde de l'œsophage, de survenue plus fréquente chez ces patients.
- La prévention de ces accidents est basée sur l'utilisation de flacons sécurisés et sur l'information du public sur les dangers associés au stockage inapproprié de produits dangereux déconditionnés.

Les ingestions de corps étrangers (CE) ou de produits caustiques sont le plus souvent accidentelles chez l'enfant, et surviennent dans la majorité des cas avant l'âge de 5 ans. Si la grande majorité des CE ingérés traverse le tractus digestif sans manifestation clinique ni complication, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits par voie endoscopique et moins de 1 % nécessite un traitement chirurgical en raison d'une complication grave (obstruction digestive, perforation, appendicite) [5.1-5.2].

L'ingestion de produits caustiques, qui peut être à l'origine de lésions sévères du tractus œsogastroduodénal, impose la réalisation d'une endoscopie pour rechercher et évaluer les lésions.

Ingestion de corps étrangers

L'incidence de l'ingestion de CE chez l'enfant n'est pas connue car l'ingestion peut passer totalement inaperçue. En Amérique du Nord comme en Europe, ce sont surtout les pièces de monnaie qui sont ingérées par les enfants. Les autres CE ingérés sont les jouets ou morceaux de jouets, les objets pointus ou coupants (épingles, clous), les piles, et plus rarement des CE alimentaires (os, arête de poisson) [5.2].

Symptomatologie clinique

Le CE ingéré peut s'incarcérer tout au long du tractus digestif, particulièrement au niveau du muscle cricopharyngien, dans l'œsophage cervical au niveau de l'empreinte aortique, en amont de la jonction œsogastrique, rester dans l'estomac ou se bloquer au niveau du pylore, plus rarement au niveau de la valvule iléocœcale ou de l'appendice. Les symptômes dépendent de l'âge du patient, de ses antécédents (chirurgie digestive), de la taille et de la localisation du CE et/ou de la survenue d'une complication (ulcération, perforation digestive...).

Le blocage œsophagien d'un CE entraîne une douleur cervicale ou rétrosternale, parfois une odynophagie, une dysphagie aiguë ou un refus alimentaire, une hypersialorrhée ou des déglutitions incessantes, plus rarement des vomissements, une toux ou une détresse respiratoire. La survenue de ces symptômes est d'autant plus évocatrice de CE œsophagien qu'il s'agit d'un enfant polyhandicapé ou opéré à la naissance d'une atrésie de

l'œsophage. L'enfant peut cependant rester asymptomatique en cas de CE œsophagien. Une dysphagie résiduelle, secondaire à une ulcération amygdalienne ou œsophagienne, peut persister malgré la migration du CE. L'ingestion du CE n'est pas toujours observée par l'entourage de l'enfant. La persistance au long cours d'un CE œsophagien, dont l'ingestion est passée inaperçue, peut provoquer des difficultés alimentaires, une mauvaise croissance pondérale ou des pneumopathies récidivantes.

Les CE intragastriques sont le plus souvent asymptomatiques en l'absence de complication.

Diagnostic

La majorité des CE ingérés sont radio-opaques, visibles sur une radiographie du thorax élargie au cou et à la cavité gastrique. Si nécessaire, le cliché de profil du cou et du thorax confirme la position postérieure du CE œsophagien par rapport aux clartés antérieures du larynx, de la trachée et de la carène. Une pièce ronde de face et linéaire de profil sur la radiographie pulmonaire est le plus souvent située dans l'œsophage. Lorsque la pièce est localisée dans la trachée, elle apparaît habituellement linéaire de face et ronde de profil.

Au niveau de l'abdomen, une position antérieure du CE sur le cliché de profil évoque sa localisation intragastrique alors qu'une position plus postérieure évoque sa localisation intestinale.

En cas de doute sur la présence d'un CE œsophagien non radio-opaque, une opacification de l'œsophage avec un produit de contraste hydrosoluble peut être réalisée pour le visualiser. Si le CE n'est pas visualisé, la possibilité d'ingestion d'un CE radiotransparent ne peut pas être écartée, car il peut avoir migré dans le tractus digestif inférieur. Le recours à d'autres examens d'imagerie (échographie abdominale, tomographie) pour localiser le CE est rarement nécessaire. En cas de doute persistant, une endoscopie digestive permet de rechercher le CE dans l'œsophage, l'estomac ou le duodénum. Le blocage dans l'œsophage d'un CE de petite taille ou d'un aliment insuffisamment mâché doit faire suspecter un trouble de la motricité œsophagienne (achalasie, atrésie de l'œsophage, œsophagite à éosinophiles recherchée par la réalisation de biopsies œsophagiennes étagées) ou une sténose

résiduelle ou méconnue (sténose anastomotique après cure chirurgicale d'une atrésie de l'œsophage ou sténose congénitale de l'œsophage, sténose peptique). Une grande prudence est de mise lors de la mobilisation du CE.

Conduite à tenir en cas d'ingestion de corps étranger digestif

La décision d'extraction du CE dépend de sa taille, de sa nature toxique ou à risque lésionnel (contenu toxique pour les muqueuses qui peut s'échapper des piles boutons ou des comprimés de doxycycline), de son caractère traumatisant, de sa localisation, et de l'âge, de la symptomatologie et des antécédents de l'enfant (fig. 5.1) [5.3].

Corps étrangers œsophagiens

Le principal risque est la survenue d'ulcérations œsophagiennes qui peuvent se compliquer de perforation ou de sténose secondaire. En cas de blocage œsophagien d'un CE traumatisant (objet pointu, coupant) (fig. 5.2), l'extraction endoscopique en urgence est indispensable quelle que soit sa localisation dans l'œsophage, d'autant plus que l'enfant présente des manifestations faisant craindre une complication aiguë (douleur thoracique, hématurie, hyperthermie).

En cas de blocage d'un CE non traumatisant (« mousse ») dans le 1/3 supérieur ou le 1/3 moyen de l'œsophage, l'extraction endoscopique en urgence est également indispensable.

En cas de blocage d'un CE non traumatisant dans le 1/3 inférieur de l'œsophage, sous réserve que l'enfant soit totalement asymptomatique, une surveillance clinique et radiologique est proposée en milieu hospitalier, car beaucoup de ces CE passent spontanément dans l'estomac [5.4]. Vingt-cinq à 30 % des pièces localisées au niveau du bas œsophage passent spontanément sans complication, et certains auteurs proposent que la prise en charge des enfants asymptomatiques hospitalisés pour une ingestion d'une pièce localisée au niveau du bas œsophage inclue une période d'observation, éventuellement associée à la prise de quelques gorgées d'eau froide [5.4]. Si l'enfant est symptomatique (douleurs, vomissements) ou si le CE reste bloqué dans l'œsophage 12 heures après l'ingestion, il doit lui aussi être retiré sans délai.

Corps étrangers gastriques

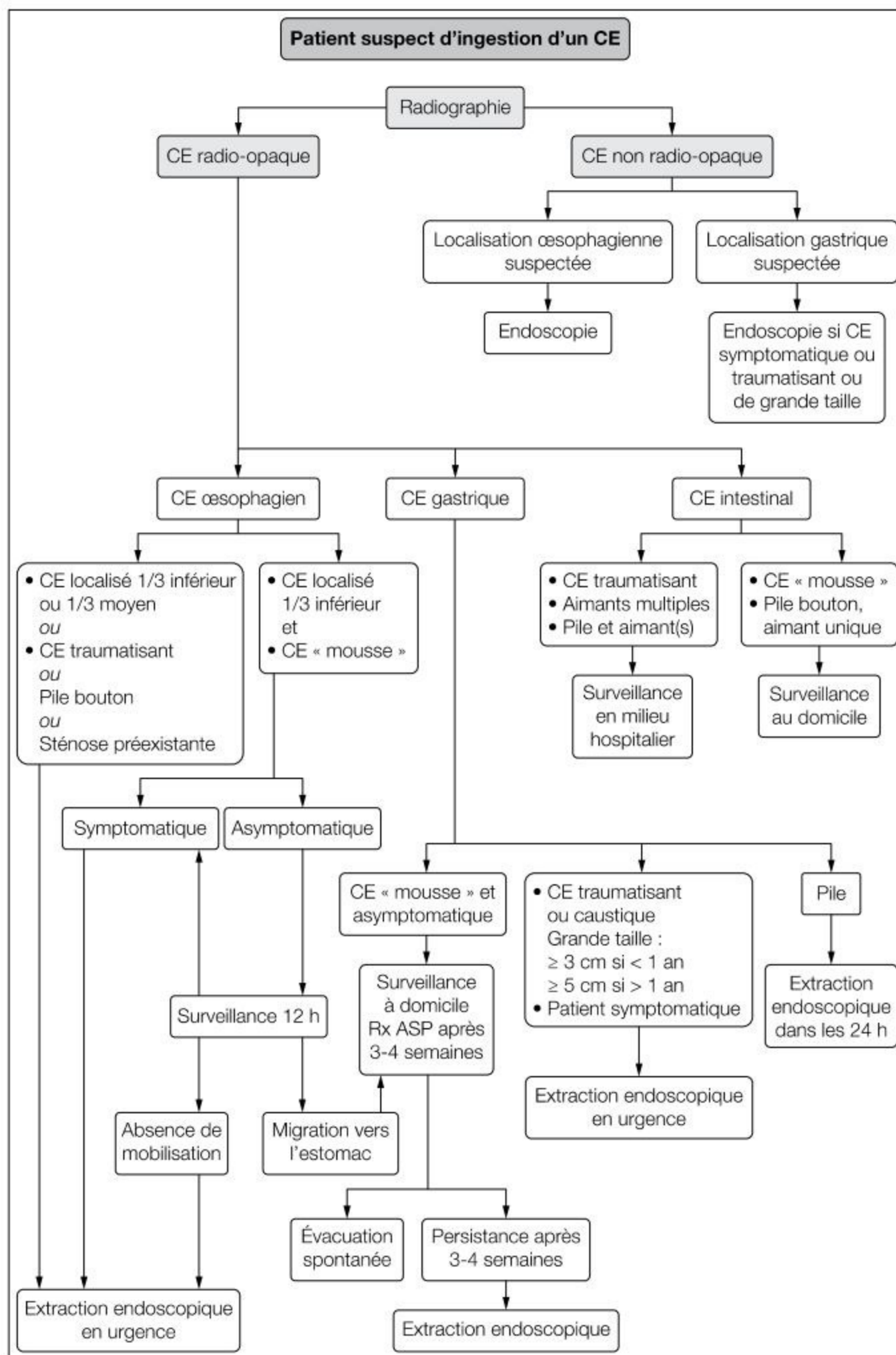
En raison du risque d'impaction suivie de perforation ou de lésions digestives, les CE gastriques sont extraits en urgence s'ils sont de grandes tailles (diamètre supérieur à 20 mm, longueur supérieure à 3 cm avant 1 an et 5 cm après 1 an), toxiques (piles boutons), potentiellement traumatisants (pointus [aiguille, épingle, clou] ou tranchants) ou caustiques. L'ingestion d'un CE tranchant ou pointu augmente le risque de complication de moins de 1 %, tous types de CE gastriques confondus, à plus de 15 à 35 % [5.5]. Les CE gastriques non traumatisants, de petite taille, non toxiques et non caustiques (pièce de monnaie, bille...) ne sont enlevés qu'en cas de persistance dans l'estomac au moins 3 à 4 semaines après leur ingestion chez un enfant asymptomatique, plus rapidement en cas de symptomatologie ulcéreuse ou d'obstruction pylorique (fig. 5.3 et 5.4). Le transit spontané permet le plus souvent l'élimination d'un CE intestinal. Une alimentation riche en fibres peut être proposée, même si aucune étude n'en a démontré l'efficacité dans la prévention des complications.

Cas particuliers : les piles miniaturisées et les aimants

L'ingestion d'une pile bouton justifie une attitude spécifique [5.6]. Ces piles peuvent être à l'origine de quatre types de lésions :

- brûlures électriques par courant de faible voltage ;
- brûlures liées à la libération de substances potentiellement caustiques (soude, potasse, sels de métaux lourds, chlorure d'ammonium) ;
- lésions de nécrose par compression au niveau œsophagien comme pour tout corps étranger œsophagien ;
- effets toxiques exceptionnels dus à l'absorption de substances contenues dans les piles.

Des complications digestives rares mais sévères (perforation digestive, fistule trachéo-œsophagienne) ont été rapportées. Les piles de localisation œsophagienne (fig. 5.5) doivent être extraites en urgence. Les piles de localisation gastrique doivent être extraites si elles restent en position intragastrique plus de 24 heures, ou en urgence en cas de symptômes cliniques. Les piles de localisation intestinale nécessitent, en l'absence de symptôme, une simple surveillance clinique



Rx ASP : radiographie d'abdomen sans préparation ; CE : corps étranger.

Figure 5.1 Algorithme pour la prise en charge d'un enfant suspect d'ingestion d'un corps étranger digestif.



Figure 5.2. Radiographie de thorax : corps étranger traumatisant (clou) situé dans le 1/3 supérieur de l'œsophage.



Figure 5.3. Vue endoscopique d'un corps étranger « mousse » (pièce) localisée dans l'estomac.



Figure 5.4. Lésions fundiques secondaires à la présence d'une pile dans l'estomac.



Figure 5.5. Pile bouton dans l'œsophage (noter le halo clair périphérique).

et l'inspection des selles au domicile jusqu'à l'évacuation spontanée de la pile.

L'ingestion d'un aimant unique est habituellement sans danger, sauf en cas de blocage œsophagien. En revanche, l'ingestion de plusieurs aimants, ou de piles boutons et d'aimants ingérés ensemble ou séparément sur une période allant de quelques minutes à plusieurs heures, expose à des risques de compression des parois intestinales secondaire à l'attraction de deux aimants, puis de nécrose des parois du grêle, de perforation et/ou de fistule, ou encore de volvulus [5.7]. L'ingestion simultanée de plusieurs aimants nécessite leur extraction en urgence en cas de localisation œsophagienne et gastrique (fig. 5.6). En cas de localisation intestinale, une surveillance clinique et radiologique en milieu hospitalier est nécessaire, pouvant conduire en cas de syndrome douloureux abdominal aigu à une laparotomie.

Bézoards

Les bézoards sont des concrétions de substances ingérées se formant dans le tube digestif, habituellement dans l'estomac. Ils sont de nature diverse : lactobézoards, phytobézoards composés de substances végétales

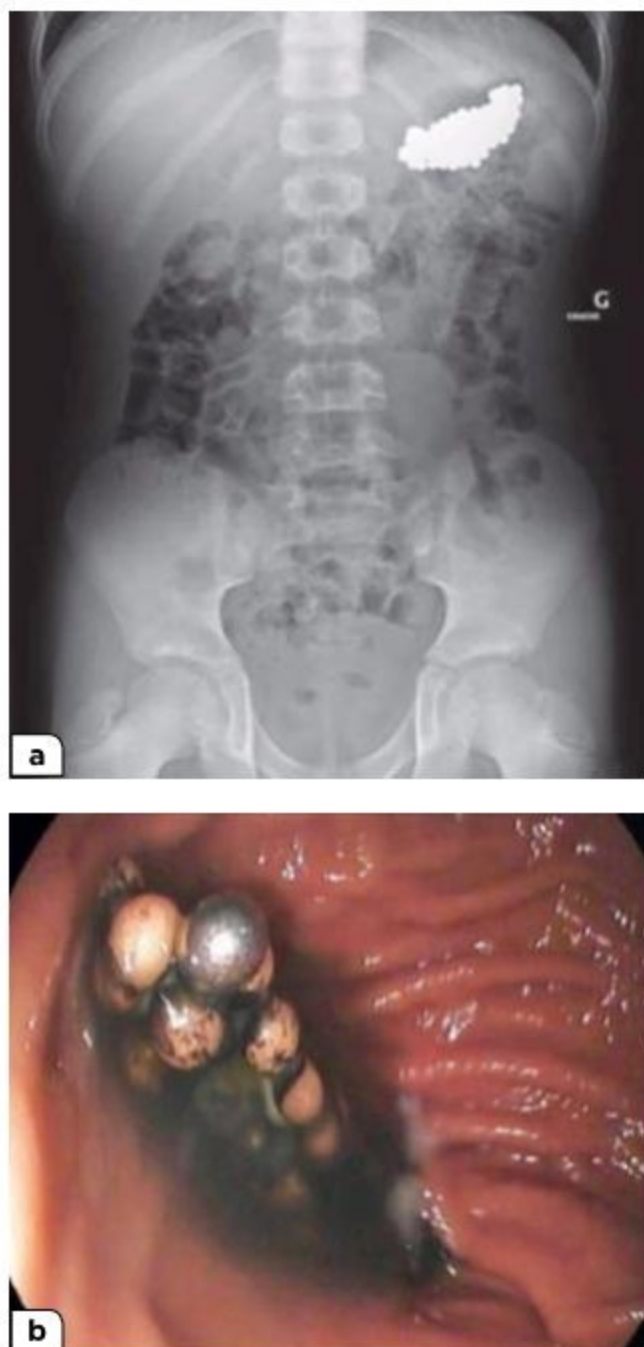


Figure 5.6. Impaction de plus d'une centaine de billes aimantées dans l'estomac. **a** : aspect radiographique ; **b** : aspect endoscopique.

non digérées, trichobézoards composés de cheveux ou de fibres textiles. L'extraction endoscopique du trichobézoard chez l'enfant est le plus souvent impossible du fait de sa taille et de l'impossibilité de le fragmenter, et dangereuse du fait de la nécessaire répétition des manœuvres endoscopiques. Une extraction chirurgicale est alors nécessaire [5.8, 5.9].

Les lactobézoards sont observés électivement chez les prématurés pendant les premières semaines de vie et doivent faire rechercher une erreur dans la reconstitution des biberons ou une concentration excessive d'épaississants.

Technique d'extraction des CE digestifs

Quel que soit le CE œsophagien ou gastrique, les vomissements provoqués et la prescription d'émétiques sont inefficaces et dangereux, donc formellement proscrits. En cas d'extraction, le retrait du CE par voie endoscopique, sous anesthésie générale avec intubation trachéale, reste la technique de référence. L'endoscopie permet la visualisation de la muqueuse œsogastroduodénale à la recherche de lésions induites par le CE, et la réalisation de gestes précis sous contrôle de la vue. En cas de CE pointu ou tranchant, l'utilisation d'un capuchon protecteur ou d'un tube plastique placé à l'extrémité de l'endoscope en permet l'extraction sans risque de lésions de la paroi œsophagienne au moment du retrait. Les CE localisés au niveau des deux tiers supérieurs de l'œsophage peuvent également être extraits par les ORL avec un endoscope rigide, dont les parois protègent la muqueuse œsophagienne lors du retrait du CE. L'utilisation d'une sonde aimantée permet l'extraction de CE métalliques, mais doit être évitée en cas d'objet pointu ou tranchant pour prévenir des lésions de la muqueuse œsophagienne lors du retrait.

Après le retrait d'un CE pouvant être à l'origine de lésions au niveau du tractus digestif haut, il est recommandé de répéter l'endoscopie digestive haute dans le même temps anesthésique, ce qui permet de rechercher les éventuelles lésions secondaires au retrait du CE.

Ingestion de substances caustiques

L'ingestion de produits caustiques acides ou alcalins peut provoquer des lésions sévères du tractus digestif supérieur. Les conditions de survenue, le type de lésions provoquées, les modalités de prise en charge et le pronostic varient selon l'âge de l'enfant et le produit considéré [5.10].

Incidence

En 2004, l'Organisation mondiale de la santé estimait l'incidence des œsophagites caustiques à 110/100 000 personnes/an. Un tiers de ces ingestions concerne l'enfant. L'incidence est nettement plus élevée dans les pays défavorisés.

Contrairement à l'adulte, il s'agit quasi constamment d'une ingestion accidentelle, qui prédomine chez le garçon (1,2-1,5 garçon pour 1 fille) avant l'âge de 5 ans. Même chez l'adolescent, l'ingestion à but suicidaire est exceptionnelle. La conservation des produits dans un contenant alimentaire ou un flacon non sécurisé est à l'origine de la majorité des accidents. L'amélioration de la réglementation concernant ces produits et les campagnes de sensibilisation de la population ont permis une diminution de la fréquence de ces accidents dans les pays industrialisés. La mortalité imputable à l'ingestion de caustique reste très faible. Une étude turque a recherché des facteurs favorisant l'ingestion de produits caustiques [5.11], en comparant 50 familles d'enfants ayant ingéré un produit caustique et 60 familles témoins. Le nombre d'enfants supérieur à 3, le niveau socioéconomique bas, et la conservation de produits caustiques dans des contenants alimentaires constituaient des facteurs de risque d'ingestion de caustique, retrouvés dans 64 % des cas dans cette étude [5.11].

Les complications sont dominées par le risque de sténose œsophagienne.

Physiopathologie

La nature des lésions dépend du pH du produit, de sa consistance (liquide, visqueux, en poudre ou solide) et du volume ingéré. Les enfants ingèrent rarement plus de quelques millilitres.

Les bases fortes ($\text{pH} > 12$) sont représentées par la soude caustique (NaOH), la potasse (KOH) et l'ammoniaque (NH_4OH). Les acides forts ($\text{pH} < 2$) regroupent l'acide chlorhydrique (HCl), l'acide sulfurique (H_2SO_4), l'acide formique, l'acide fluorhydrique et l'acide phosphorique. Les bases fortes provoquent les lésions les plus sévères, avec une nécrose de liquéfaction de l'épithélium et de la sous-muqueuse. L'absence de formation d'escarre favorise la pénétration en profondeur vers la musculature avec un risque important de perforation pariétale. La consistance solide ou visqueuse entraîne des lésions plus intenses que pour les liquides, dues au temps de contact plus prolongé avec la muqueuse. Les acides forts provoquent une nécrose de coagulation avec formation d'une escarre qui limite l'effet de pénétration en profondeur [5.10]. Paradoxalement, ils provoquent plutôt des lésions gastriques et duodénales.

Classification endoscopique des lésions

Le degré de sévérité des lésions digestives initiales conditionne la prise en charge. Il est admis que l'évaluation des lésions est optimale si l'endoscopie digestive haute est réalisée dans les 12 à 24 heures après l'ingestion [5.10]. Avant 12 heures, l'endoscopie peut sous-évaluer les lésions. Au-delà de 24 heures, elle expose à un risque de perforation plus important en cas de lésions sévères [5.10].

La classification de Zargar, la plus couramment utilisée, comporte trois stades de gravité croissante [5.12] : stade 0 : normal ; stade 1 : érythème, œdème ; stade 2a : ulcérations superficielles, fausses membranes, hémorragies muqueuses (fig. 5.7a) ; stade 2b : ulcérations creusantes et confluentes (fig. 5.7b) ; stade 3a : nécrose focale (non circonferentielle) ; stade 3b : nécrose diffuse (circonférentielle) (fig. 5.7c, d). Un stade 4, qui correspond à une perforation, est proposé par certains auteurs.

Cette classification a un intérêt pronostique. Une étude réalisée à Taïwan portant sur 273 adultes a montré que l'évolution vers une sténose œsophagienne était observée chez 24 % des patients, avec une fréquence croissante selon le stade lésionnel : 4 % au stade 2a ; 15 % au stade 2b ; 28 % au stade 3a ; 54 % au stade 3b [5.13]. Le stade lésionnel 3b était également associé à une durée d'hospitalisation plus longue et à une plus grande fréquence d'admission en unité de soins intensifs, et de complications systémiques (pneumopathies, détresse respiratoire). On ne dispose pas de telles données chez l'enfant.

Prise en charge initiale

Elle doit se faire en milieu spécialisé, avec un accès rapide à une unité de réanimation le cas échéant et un plateau technique adapté permettant la réalisation d'un bilan endoscopique (ORL, bronchique, digestif) et si nécessaire une intervention chirurgicale (fig. 5.8).

Quel que soit le produit ingéré, il faut laver les yeux et la face à l'eau (au mieux stérile), retirer les vêtements imprégnés et laisser le patient à jeun. Il faut proscrire l'absorption de liquide ou de produits « neutralisants », les vomissements provoqués et les lavages gastriques. Il est important de recueillir un

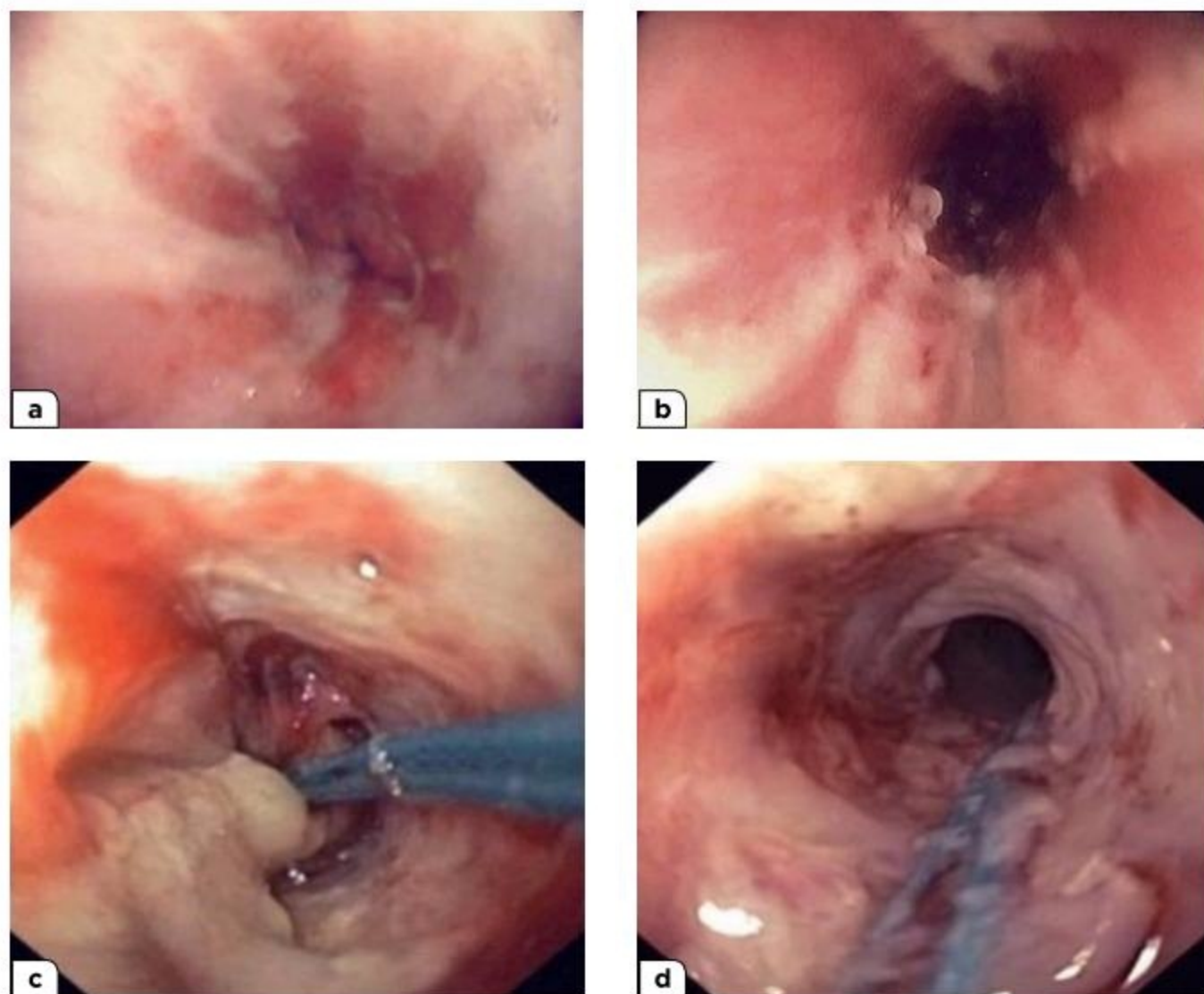


Figure 5.7. Aspect endoscopique des œsophagites caustiques (d'après Zargar [5.12]).
a : stade 2a ; **b** : stade 2b ; **c et d** : stade 3b.

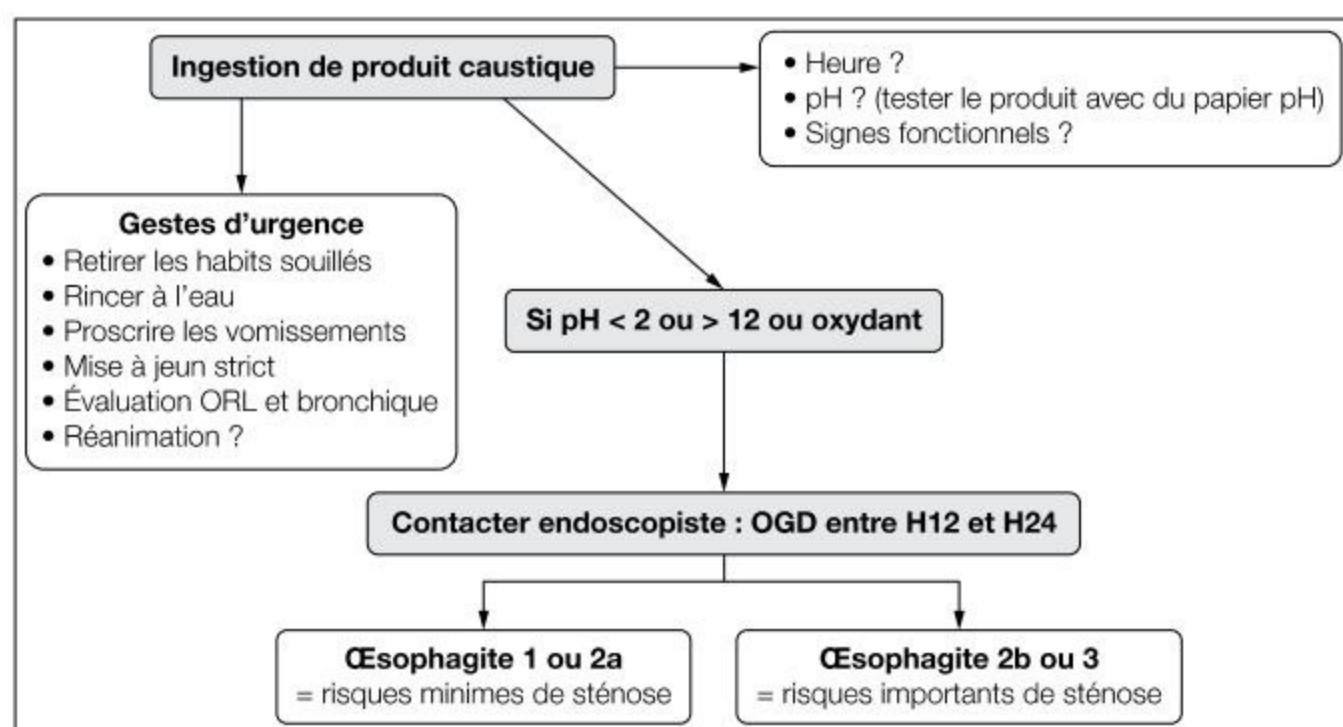


Figure 5.8. Algorithme de prise en charge d'une ingestion de produit caustique.
 OGD : œsogastroduodénoscopie.

échantillon ou le flacon d'emballage du produit en cause afin d'en préciser la composition et le pH (à l'aide d'une bandelette s'il n'est pas connu) avec l'aide du centre antipoison le plus proche.

Une radiographie de thorax de face avec un cliché centré sur les coupes diaphragmatiques est systématiquement demandée. Elle permet de rechercher des signes secondaires à une perforation œsophagienne et/ou une complication pulmonaire, qui pourraient contre-indiquer une endoscopie digestive.

La décision d'un examen endoscopique repose sur la présence de signes cliniques et sur la causticité du produit incriminé, la quantité ingérée accidentellement étant le plus souvent impossible à déterminer. La relation entre la présence de signes oropharyngés (hypersialorrhée, lésions muqueuses), respiratoires (dyspnée) ou digestifs (vomissements, douleurs) et l'existence de lésions sévères du tube digestif est très discutée. Certains auteurs proposent de ne pas faire de fibroscopie en l'absence de symptômes et/ou de lésions buccales, alors que d'autres la recommandent systématiquement lors de toute ingestion, confirmée ou suspectée [5.10]. Nous recommandons de contacter un gastroentérologue formé à l'endoscopie digestive pédiatrique pour discuter l'indication de l'endoscopie pour toute ingestion de produit caustique de pH < 2, ou pH > 12, ou oxydant. L'évaluation des lésions doit être réalisée de préférence sous anesthésie générale, surtout s'il existe des signes cliniques prédictifs de lésions sévères (hypersialorrhée, signes ORL ou pulmonaires), avec intubation systématique pour éviter tout risque d'inhalation. Un examen ORL permet de préciser le degré d'atteinte buccale et laryngée. La fibroscopie bronchique n'est pas systématique, guidée par la présence de signes respiratoires et d'anomalies radiographiques. Elle sera réalisée dans les mêmes conditions.

Face à des lésions de nécrose diffuse de l'œsophage (stade 3b endoscopique), un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal est recommandé pour s'assurer de l'absence de lésions médiastinales ou abdominales associées.

Une endoscopie de contrôle précoce, 3 à 5 jours après l'ingestion, peut permettre d'apprécier l'évolution initiale des lésions et préciser la prise en charge.

Une évaluation psychiatrique du patient est indispensable chez l'adolescent.

Traitement

Médical

L'utilisation de corticoïdes dans la prévention des sténoses œsophagiennes est controversée. Dans un essai randomisé contrôlé, la corticothérapie à 2 mg/kg/j pendant 3 semaines, par voie intraveineuse puis orale, ne permettait pas de réduire l'incidence des sténoses œsophagiennes [5.10]. Les corticoïdes à forte dose (1 g/1,73 m²) par voie intraveineuse pendant 3 semaines pourraient prévenir la formation des sténoses pour les œsophagites caustiques de stade 2b mais pas de stade 3 [5.2]. Néanmoins, des perforations digestives sont survenues plus fréquemment au cours des dilatations précoces chez les patients traités par corticoïdes. En 2014, une équipe turque a montré dans une étude randomisée contrôlée, réalisée chez 83 enfants ayant une œsophagite caustique 2b, que la réalisation d'un bolus de 1 g/1,73 m² de méthylprednisolone par jour pendant 3 jours limitait la survenue ultérieure de sténose [5.14]. Avant de recommander cette corticothérapie à très forte dose, il est indispensable de reproduire ces résultats, en incluant également des œsophagites de stade 3.

Une antibioprophylaxie, par céphalosporine et gentamicine [5.13], par voie veineuse puis orale en fonction de l'évolution clinique et des prélèvements bactériologiques, pourrait diminuer l'incidence des sténoses en cas de lésions sévères (≥ 2b), en empêchant la formation du tissu de granulation à l'origine de la sténose ou de l'aggravation d'une sténose préexistante. Elle ne fait pas l'objet de recommandation ; il est probablement utile de réaliser une antibioprophylaxie en cas d'utilisation de corticoïdes.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont recommandés pour éviter que des lésions provoquées par un reflux gastro-œsophagien ne s'ajoutent aux lésions caustiques [5.2, 5.10]. Ce traitement doit être maintenu pendant 6 à 8 semaines. Il est débuté par voie intraveineuse avec un relais par voie orale dès que possible.

La prise en charge nutritionnelle doit être débutée au plus vite, si possible par voie orale ou entérale. La voie parentérale est à réserver aux échecs de la voie entérale car elle expose à des complications infectieuses. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique est aussi bien tolérée et efficace que par jéjunostomie,

quel que soit le degré d'extension des lésions (stades 2b, 3a et 3b), mais la présence d'une sonde nasogastrique n'a aucun effet démontré de prévention des sténoses [5.15]. Dans notre expérience, l'alimentation orale peut être le plus souvent débutée 24 à 48 heures après l'ingestion, les phénomènes douloureux ayant alors disparu chez la plupart des enfants.

Chirurgical

En présence de lésions de nécrose diffuse et circonférentielle (stade 3b), une résection œsophagienne voire gastrique en urgence est nécessaire pour éviter l'extension de la brûlure aux organes de voisinage ou la perforation digestive.

En cas de lésions de stade 2b ou 3a étendues, peut se discuter une gastrostomie (chirurgicale ou endoscopique par technique push) d'emblée pour permettre de nourrir l'enfant, de faire le bilan et le traitement à distance de la sténose œsophagienne.

La coloplastie avec ou sans exérèse de l'œsophage cicatriciel est la technique la plus répandue pour rétablir la continuité digestive. Elle s'adresse aux sténoses étendues et multiples, habituellement résistantes aux traitements endoscopiques. Elle est réalisée au moins 6 mois après l'ingestion de caustique pour permettre une intervention en territoire parfaitement cicatrisé.

Prise en charge des complications

Dans une étude réalisée chez l'adulte, les complications les plus fréquentes étaient les suivantes : sténose œsophagienne (24 %), pneumopathie d'inhalation (11 %), défaillance respiratoire (8 %) et complications métaboliques (6 %) [5.11].

Complications précoces (dès le 1^{er} jour)

Elles sont surtout respiratoires, avec ou sans surinfection, et nécessitent une prise en charge spécifique, le plus souvent en réanimation. Il peut s'y associer des complications métaboliques (hépatiques et rénales), liées à la nature et au volume du caustique ingéré. Dans l'étude de Cheng et al. réalisée chez l'adulte, ces complications survenaient dans 6 % des cas, la fréquence étant proportionnelle au stade de gravité des lésions digestives [5.13]. Les hémorragies digestives représentaient 5 % des complications et les

perforations digestives 2 %. Ces complications survenaient dans plus de la moitié des cas dans les stades 3b.

Complications tardives (après 3 semaines)

Elles sont dominées par les sténoses œsophagiennes (fig. 5.9). Il s'agit surtout de sténoses longues, serrées, tortueuses et multiples, de traitement difficile. La technique repose sur la dilatation endoscopique au ballonnet ou à la bougie de Savary. Aucune étude chez l'enfant n'a démontré la supériorité d'une technique de dilatation par rapport à l'autre. Pour prévenir ou traiter des sténoses œsophagiennes récidivantes, certains auteurs utilisent l'application de mitomycine C ou l'injection de triamcinolone en sous-muqueux par quadrant au niveau de la sténose, après dilatation. La mitomycine C a été utilisée pour traiter avec succès plus d'une cinquantaine d'enfants ayant des sténoses œsophagiennes caustiques, mais uniquement dans des études non contrôlées [5.16, 5.17].

La date de la première dilatation reste débattue. La dilatation précoce (entre 3 et 6 semaines) a de meilleurs résultats que la dilatation tardive (après la 6^e semaine), avec moins de séances de dilatation (4,5 versus 6,4), moins de récurrences de sténose (30 % versus 72 %), moins de perforations par séance

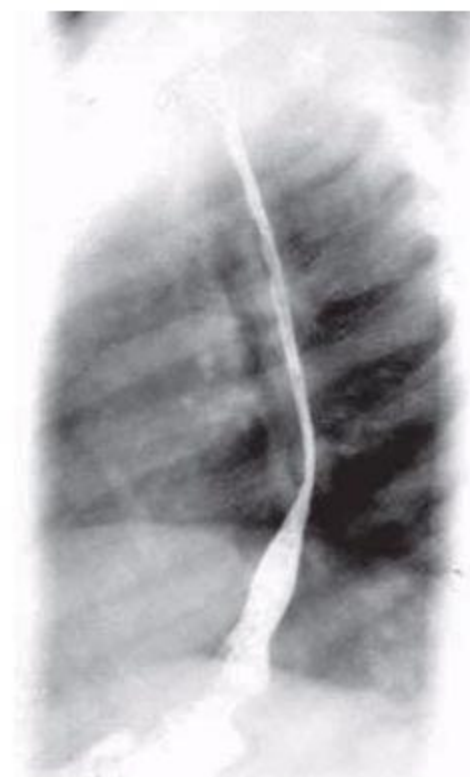


Figure 5.9 Aspect radiologique d'une sténose de l'œsophage secondaire à l'ingestion de soude caustique.

(0,7 % versus 2,6 %) et moins de décès (3,2 versus 4,0 %) [5.18]. Dans cette étude pédiatrique, les dilatations œsophagiennes étaient réalisées par voie rétrograde à l'aide de bougies passées par l'orifice de gastrostomie.

Les prothèses expansibles totalement couvertes et extirpables, métalliques ou en polytétrafluoroéthylène, ont une efficacité initiale dans 58 à 100 % des cas, qui diminue au fil du temps (33 % à 1 an et 21 % à 4 ans). Les principales limitations de cette technique sont une prolifération tissulaire aux extrémités de la prothèse qui peut imposer le retrait de la prothèse avant 6 semaines (31 % des cas), une migration (25 % des cas) et une récurrence après retrait dans 52 à 69 % des cas [5.19, 5.20]. Les prothèses en polytétrafluoroéthylène, plus récentes, ont une efficacité proche de 80 % mais avec un taux de migration de 20 à 50 % et une prolifération inflammatoire de 17 % aux extrémités [5.21, 5.22]. Ce type de prothèse n'est pas recommandé dans cette indication [5.23].

Surveillance à long terme

Cette surveillance s'impose en raison du risque de développer un carcinome épidermoïde estimé à 1 000 fois supérieur à celui de la population générale. Son incidence varie de 2,3 à 6,2 %. Il est situé le plus souvent dans le tiers moyen de l'œsophage [5.24].

Les sociétés scientifiques d'endoscopie et de gastroentérologie recommandent de débuter une surveillance endoscopique 15 à 20 ans après l'exposition au caustique, puis de réaliser un contrôle endoscopique tous les 1 à 3 ans [5.24, 5.25]. Ces recommandations ne précisent pas le stade lésionnel initial. Des colorations (acide acétique, lugol) sont recommandées afin de dépister les lésions néoplasiques à un stade précoce [5.25].

Conclusion

La majorité des CE sont ingérés accidentellement et éliminés spontanément sans complication. Cependant, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits et 1 % se compliquent.

Les lésions caustiques de l'œsophage, parfois sévères, surviennent chez le jeune enfant et sont favorisées par un stockage inapproprié de produits souvent déconditionnés.

La prévention de ces accidents reste le meilleur traitement : information des parents

sur les dangers et les risques d'ingestion de CE et de produits caustiques chez l'enfant, tout particulièrement sur les piles boutons, les aimants et les CE pointus ou tranchants.

Références

- [5.1] Michaud L, Bellaïche M, Olives JP. Ingestion de corps étrangers chez l'enfant. Recommandations du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques. Arch Pédiatr 2009 ; 16 : 54-61.
- [5.2] Mas E, Olives JP. Toxic and traumatic injury of the esophagus. In : Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli Vergani G et al., eds. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. Fifth edition. Ontario : BC Decker, Hamilton, 2008 : 105-16.
- [5.3] Wong KK, Fang CX, Tam PK. Selective upper endoscopy for foreign body ingestion in children: an evaluation of management protocol after 282 cases. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 2016-8.
- [5.4] Waltzman ML, Baskin M, Wypij D et al. A randomized clinical trial of the management of esophageal coins in children. Pediatrics 2005 ; 116 : 614-9.
- [5.5] Tokar B, Cevik AA, Ilhan H. Ingested gastrointestinal foreign bodies: predisposing factors for complications in children having surgical or endoscopic removal. Pediatr Surg Int 2007 ; 23 : 135-9.
- [5.6] Litovitz T, Whitaker N, Clark L et al. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. Pediatrics 2010 ; 125 : 1168-77.
- [5.7] Talvard M, Mouttalib S, Flaum V et al. Ingestion de corps étrangers aimantés chez l'enfant : enquête multicentrique française. Arch Pédiatr 2015 ; 22 : 32-8.
- [5.8] Hoover K, Piotrowski J, St Pierre K et al. Simultaneous gastric and small intestinal trichobezoars-a hairy problem. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 1495-7.
- [5.9] Mathai J, Chacko J, Kumar TS et al. Rapunzel syndrome: a diagnosis overlooked. Acta Paediatr 2007 ; 96 : 135-8.
- [5.10] Mas E, Breton A, Lachaux A. Prise en charge des enfants après ingestion de substances acides ou alcalines. Arch Pédiatr 2012 ; 19 : 1362-8.
- [5.11] Sarioglu-Buke A, Corduk N, Atesci F et al. A different aspect of corrosive ingestion in children : socio-demographic characteristics and effect of family functioning. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006 ; 70 : 1791-8.
- [5.12] Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc 1991 ; 37 : 165-9.

-
-
- [5.13] Cheng HT, Cheng CL, Lin CH *et al.* Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. *BMC Gastroenterol* 2008 ; 8 : 31.
- [5.14] Usta M, Erkan T, Cokugras FC *et al.* High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*. 2014 ; 133 : E1518-24.
- [5.15] Kochhar R, Poornachandra KS, Puri P *et al.* Comparative evaluation of nasoenteral feeding and jejunostomy feeding in acute corrosive injury: a retrospective analysis. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 70 : 874-80.
- [5.16] Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B *et al.* Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 336-41.
- [5.17] Uhlen S, Fayoux P, Vachin F *et al.* Mitomycin C: an alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children? *Endoscopy* 2006 ; 38 : 404-7.
- [5.18] Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A *et al.* Corrosive oesophageal strictures in children: outcomes after timely or delayed dilatation. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 263-8.
- [5.19] Song HY, Jung HY, Park SI *et al.* Covered retrievable expandable nitinol stents in patients with benign esophageal strictures: initial experience. *Radiology* 2000 ; 217 : 551-7.
- [5.20] Kim JH, Song HY, Choi EK *et al.* Temporary metallic stent placement in the treatment of refractory benign esophageal strictures: results and factors associated with outcome in 55 patients. *Eur Radiol* 2009 ; 19 : 384-90.
- [5.21] Evrard S, Le Moine O, Lazaraki G *et al.* Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 60 : 894-900.
- [5.22] Repici A, Vleggaar FP, Hassan C *et al.* Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 927-34.
- [5.23] Sharma P, Kozarek R. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 258-73.
- [5.24] Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG *et al.* ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 570-80.
- [5.25] Heresbach D, Napoléon B, Delchier JC. Indications des biopsies digestives au cours de la fibroscopie ou du dépistage des néoplasies œso-gastro-duodénales. *Acta Endoscopica* 2009 ; 4 : 274-7.

Gastrites, duodénites, ulcères gastriques et duodénaux

Patrick Bontems, Frédéric Gottrand

Points essentiels

- La gastrite est une entité histologique correspondant à la présence de cellules inflammatoires mononucléées (lymphocytes) ou polynucléées (polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles) dans la sous-muqueuse ou infiltrant les glandes.
- Les causes de gastrite sont nombreuses, les plus fréquentes sont l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), certains médicaments et le stress.
- Les gastrites sont le plus souvent asymptomatiques ou peu symptomatiques, mais elles peuvent mimer une symptomatologie ulcéreuse : douleurs épigastriques rythmées par l'alimentation, nausées, vomissements, altération de l'état général avec inappétence et perte de poids.
- L'endoscopie digestive haute oriente le diagnostic quand elle met en évidence un érythème, un œdème et/ou un aspect nodulaire. Une endoscopie normale n'élimine pas le diagnostic de gastrite qui repose sur l'analyse histologique des biopsies antrales et fundiques, à laquelle doit être associée la mise en culture de biopsies gastriques.
- La recherche d'*H. pylori* n'est justifiée que chez les enfants présentant une symptomatologie clinique nécessitant la réalisation d'une endoscopie digestive haute. La place des examens non invasifs (test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13, recherche d'antigènes dans les selles) est limitée

ooo

au contrôle de l'éradication d'*H. pylori* après traitement. La sérologie n'a aucune place en pratique clinique.

→ Le traitement de l'infection à *H. pylori* repose sur l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à deux antibiotiques (amoxicilline et métronidazole ou clarithromycine) pendant 14 jours, ou sur un traitement séquentiel avec deux périodes de traitement successives : association amoxicilline et IPP pendant 5 jours, puis association métronidazole et clarithromycine avec un IPP pendant 5 jours. L'augmentation de la fréquence des résistances aux antibiotiques justifie la réalisation avant traitement d'une culture des biopsies et d'un antibiogramme en cas de culture positive. L'utilisation de la clarithromycine est contre-indiquée en l'absence de test de sensibilité de la bactérie aux macrolides.

→ Les duodénites sont caractérisées par la présence de neutrophiles dans la *lamina propria* et les cryptes de l'épithélium de surface, et par une augmentation du nombre de cellules mononucléées.

→ Le traitement de l'ulcère gastrique et duodénal repose sur les inhibiteurs de la pompe à proton pendant 4 à 8 semaines.

La paroi de l'estomac est constituée de quatre couches : la séreuse, en contact avec la cavité abdominale, la musculuse, qui assure le péristaltisme, la sous-muqueuse, puis la muqueuse, en contact avec le flux digestif,

qui assure la fonction sécrétrice nécessaire à l'acidification et à la digestion du contenu gastrique. La muqueuse gastrique normale est constituée de glandes séparées par un tissu conjonctif mince contenant des fibroblastes et de rares lymphocytes. En réponse à des stimuli divers, endogènes ou exogènes (infections, médicaments), des cellules du système immunitaire (polynucléaires, lymphocytes T et B, macrophages) sont recrutées et envahissent l'espace entre les glandes et, dans les cas les plus sévères, les glandes elles-mêmes. On parle alors de gastrite, qui correspond à une entité de diagnostic histologique, dont les causes sont nombreuses (tab. 6.1) [6.1].

L'inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse gastrique peut provoquer des destructions cellulaires qui rompent la continuité de la muqueuse, mettant en contact la sous-muqueuse, voire la musculature avec le contenu gastrique. Selon leur taille et leur profondeur [6.2], ces destructions cellulaires ont pour conséquence des érosions ou des ulcérations gastriques qui sont visibles en endoscopie.

L'inflammation chronique peut également entraîner une raréfaction des glandes (atrophie de la muqueuse gastrique) ou le remplacement de la muqueuse par un épithélium souvent de type intestinal (métaplasie). Le risque d'atrophie et de métaplasie est faible chez l'enfant et ne devient significatif que chez l'adulte, avec un risque carcinologique au long cours.

Gastrites

Physiopathologie

Sécrétion gastrique acide

Tous les nouveau-nés, y compris les prématurés dès le terme de 24 semaines d'aménorrhée, sont capables de maintenir un pH intragastrique inférieur à 4 dès le premier jour de vie. À l'âge de 6 mois, le débit acide maximal est proche de celui de l'adulte et à 3-4 ans la sécrétion gastrique acide est identique à celle de l'adulte. La stimulation de la sécrétion gastrique acide est sous la dépendance de plusieurs voies, neuroendocrine (acétylcholine, nerf vague), endocrine (gastrine, gréline, orexine, pepsine) et paracrine (histamine). La sécrétion gastrique acide est régulée par des hormones et des cytokines produites et sécrétées par les cellules entéroendocrines présentes à l'intérieur

Tableau 6.1 Mécanismes et étiologies des gastrites et des ulcères chez l'enfant.

Mécanismes	Étiologies
Inconnu	Gastrite/ulcère primaire
Infectieux	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Helicobacter heilmannii</i> Cytomegalovirus Herpes simplex Influenza A <i>Candida albicans</i> Histoplasmosse Mucormycose Anisakiase
Hypersécrétion gastrique acide	Syndrome de Zollinger-Ellison Hyperplasie des cellules G Mastocytose systémique Mucoviscidose Hyperparathyroïdie Syndrome du grêle court Insuffisance rénale
Stress	Réanimation, polytraumatisme, neurochirurgie Insuffisance hépatique, cirrhose
Granulomateuse	Corps étranger Idiopathique Sarcoidose Histiocytose X Tuberculose Maladie de Crohn
Immunologique/allergie	Gastrite allergique/éosinophiles Réaction greffon contre hôte Purpura rhumatoïde Maladie cœliaque
Toxiques	Aspirine Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène) Acide valproïque Dexaméthasone Chimiothérapie Alcool Chlorure de potassium Caustiques
Agents physiques	Gastrite bilieuse Exercice physique intense Radiothérapie

et l'extérieur de l'estomac, de même que par des molécules exogènes (type alcool) et des agents infectieux (comme *Helicobacter pylori*). Une sécrétion excessive d'acide peut être responsable d'érosions ou d'ulcérations. Une sécrétion acide insuffisante peut interférer

avec l'absorption de certains nutriments (fer, zinc...) et médicaments (ex. : aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens), et prédisposer à des infections entériques, une pullulation bactérienne et même certains cancers [6.3]. Gastrine, histamine, *gastrin-releasing* peptide, ghréline, orexine, et glucocorticoïdes stimulent la sécrétion acide alors que la leptine et le glucagon-like peptide 1 l'inhibent. L'ulcère gastrique est habituellement associé à une réduction de la sécrétion acide, qui est le plus souvent augmentée dans l'ulcère duodénal. Au cours de l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la gastrite fundique et l'atrophie gastrique (souvent uniquement chez l'adulte) s'accompagnent d'une hypochlorhydrie et exposent à un risque accru de cancer de l'estomac, alors que la gastrite prédominant dans l'antrum, plus fréquente chez l'enfant et le jeune adulte, est associée à une hyperchlorhydrie et prédispose à l'ulcère duodénal [6.4].

Défenses muqueuses

La défense des muqueuses gastrique et duodénale est un phénomène dynamique qui implique la sécrétion de bicarbonates et de mucines, le flux sanguin muqueux et divers mécanismes moléculaires, dont la réduction du stress oxydatif, l'inhibition de l'apoptose et des métalloprotéinases ainsi que la modulation de l'effet induit par les récepteurs Toll-like. Les défenses naturelles de l'hôte sont en permanence confrontées à des agents d'agression, dont plusieurs sont normalement présents dans la lumière digestive pour assurer des fonctions de digestion : acide, pepsines, acides biliaires. D'autres facteurs exogènes induisent des lésions de la muqueuse comme les caustiques, l'alcool, le tabac et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est le déséquilibre entre les agents vecteurs d'agression et les défenses muqueuses qui est responsable des lésions gastroduodénales [6.5].

Étiologie

Helicobacter pylori

H. pylori est une bactérie gram négatif qui colonise la couche de mucus en surface de la muqueuse de l'estomac. *H. pylori* n'est pas seulement cytotoxique et sa pathogénie implique aussi la réponse immune locale où interviennent des cellules naïves comme les polynucléaires et des cellules spécifiques

comme des cellules productrices d'anticorps et des lymphocytes T sécrétant des cytokines pro-inflammatoires de type Th1, Th17 et des cellules régulatrices. Le mécanisme de transmission d'*H. pylori* n'est pas connu avec précision, mais cette bactérie se transmet exclusivement entre humains, souvent entre personnes proches. *H. pylori* est acquis le plus souvent durant l'enfance, un environnement socioéconomique défavorisé et la promiscuité étant des facteurs de risque d'acquisition bien documentés. Si l'infection n'est pas traitée, elle persiste toute la vie. Le passage à la chronicité de l'infection et de l'inflammation de la muqueuse gastrique qui y est associée provoque l'apparition à un degré variable d'une atrophie gastrique après plusieurs décennies ainsi que d'une métaplasie intestinale ou d'une dysplasie. Ces lésions histologiques peuvent évoluer vers une lésion cancéreuse. La progression du stade de gastrite à celui de cancer semble influencée par des facteurs de virulence des souches mais également par des facteurs immunologiques liés à l'hôte [6.6]. La prévention de l'adénocarcinome gastrique distal de type intestinal repose sur l'éradication dans l'enfance de l'infection à *H. pylori* en cas d'antécédent familial de cancer gastrique. L'inflammation chronique de l'estomac peut également favoriser l'apparition d'un lymphome gastrique du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Il s'agit d'une prolifération lymphomateuse de type monoclonal. Dans les formes de bas grade histologique, ce type de lymphome peut être guéri par l'éradication de *H. pylori* [6.6].

Diagnostic

L'infection à *H. pylori* peut être mise en évidence par des méthodes invasives, nécessitant une endoscopie et des biopsies gastriques, ou non invasives. Il est nécessaire d'avoir au moins deux tests concordants (ex. : examen anatomopathologique + test rapide à l'urée et/ou culture) pour confirmer ou infirmer une infection.

L'endoscopie digestive peut être macroscopiquement normale, mettre en évidence un aspect évocateur de gastrite et/ou des lésions ulcérées. La présence de nodules dans l'antrum est quasi pathognomonique de l'infection à *H. pylori* (fig. 6.1). La mise en évidence d'*H. pylori* par analyse histologique des biopsies gastriques est facilitée par des colorations spéciales comme le Giemsa ou des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps dirigés contre des



Figure 6.1 Aspect nodulaire de l'antré typique d'une infection à *Helicobacter pylori*.

antigènes de surface de la bactérie. Cette méthode diagnostique reste la plus couramment utilisée et permet conjointement la graduation de la gastrite (classification de Sydney [6.7]). La sensibilité diagnostique augmentant avec le nombre de biopsies, il est conseillé de prélever au moins deux biopsies dans l'antré et deux dans le fundus pour l'analyse histologique.

Le test rapide à l'uréase est basé sur l'activité uréasique produite par *H. pylori*. Pour réaliser le test, une biopsie gastrique est placée dans un milieu contenant de l'urée. L'augmentation de pH consécutive à la production d'ammoniaque liée à l'activité de l'uréase est mise en évidence par le virage colorimétrique d'un indicateur de pH. Les avantages de ce test sont sa simplicité, son faible coût et sa facilité de réalisation. Toutefois, sa sensibilité est faible par rapport à l'histologie et à la culture, et il nécessite la réalisation d'une biopsie supplémentaire.

La culture d'*H. pylori* est difficile car ce germe est fragile, mais elle est facilitée par l'utilisation d'un milieu de transport en salle d'endoscopie. Compte tenu de la distribution inégale de la bactérie au niveau de l'estomac, il est recommandé de prélever plusieurs biopsies (au moins une dans l'antré et une dans le fundus) pour la culture, en plus des biopsies à visée histologique. Si la durée de transport jusqu'au laboratoire de microbiologie

dépasse 4 heures, les biopsies doivent être conservées réfrigérées pendant au maximum 24 heures. Au-delà, il est préférable de les congeler à - 70 °C ou dans de l'azote liquide. La culture permet d'étudier la sensibilité des souches aux antibiotiques, d'adapter l'antibiothérapie et d'améliorer ainsi le taux d'éradication.

Des techniques de biologie moléculaire peuvent remplacer la culture si un centre ne dispose pas des compétences techniques et/ou ne peut pas envoyer les prélèvements congelés dans un laboratoire de microbiologie compétent. Par rapport à la culture, les principaux avantages de ces techniques sont l'absence de contraintes quant aux conditions pré-analytiques. En effet, il n'est pas indispensable que les bactéries soient viables. Des techniques moléculaires de type *polymerase chain reaction* (PCR) standard ont initialement été proposées. Ces techniques ont une sensibilité comparable à celle de la culture, sont plus rapides et permettent un typage moléculaire. Les limites de la PCR standard pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* sont les risques de contamination et l'absence de standardisation. Actuellement, les techniques de PCR en temps réel sont les plus utilisées. Elles permettent la détection et la quantification rapide d'*H. pylori* grâce à l'adjonction d'une sonde, et également la détection des mutations à l'origine de la résistance à certains antibiotiques et des infections par plusieurs souches avec des profils de sensibilité aux antibiotiques différents.

La sérologie est la technique non invasive la plus ancienne. C'est une méthode simple et très accessible qui consiste en la recherche des anticorps anti-*H. pylori* (IgG) dans le sang. La persistance, parfois prolongée plus de 6 mois, des anticorps dirigés contre *H. pylori*, ne permet pas de distinguer une infection encore active d'une infection guérie. De plus, la sensibilité est faible chez les enfants de moins de 4 ans. En pratique clinique et en recherche, la sérologie a peu d'intérêt, sauf pour les enquêtes épidémiologiques.

Le test respiratoire à l'urée marquée consiste à faire absorber au patient de l'urée marquée au ^{13}C , puis à doser cet isotope stable dans le CO_2 expiré. Si le patient est infecté, l'urée est métabolisée par l'uréase d'*H. pylori* et l'augmentation du $^{13}\text{CO}_2$ expiré est détectée par un spectromètre de masse. Ce test, incontestablement très sensible (98 %), mais onéreux, présente l'avantage de rechercher la présence de la bactérie dans

la totalité de l'estomac. Il est recommandé pour le contrôle d'éradication au moins 4 semaines après l'arrêt d'un traitement.

La recherche d'antigène d'*H. pylori* dans les selles est une alternative au test respiratoire pour le suivi des patients après traitement d'éradication, sous réserve de n'utiliser que les tests avec anticorps monoclonaux qui ont une bonne sensibilité. La recherche d'antigène spécifique de *H. pylori* s'effectue sur selles fraîches ou congelées.

La recherche d'une infection à *H. pylori* ne se justifie que chez un enfant présentant des symptômes d'alerte justifiant la réalisation d'une endoscopie digestive haute (tab. 6.2). La démarche est de rechercher une cause œsogastrique ou duodénale à ces symptômes (œsophagite, ulcère...) par l'endoscopie, et dans le même temps d'en rechercher le diagnostic étiologique (biopsies digestives). Il n'y a donc pas de place pour les tests non invasifs pour le diagnostic d'une infection à *H. pylori* [6.8]. Il n'existe pas de preuves pour soutenir une relation causale entre l'infection à *H. pylori* et des symptômes digestifs chez l'enfant en l'absence d'ulcère (ou d'un purpura thrombocytopénique idiopathique). Par conséquent, les douleurs abdominales fonctionnelles ne nécessitent pas d'investigation à la recherche d'*H. pylori*.

Tableau 6.2. Signes d'alerte en faveur d'une gastrite ou d'un ulcère.

- Douleur localisée exclusivement dans la région épigastrique
- Douleur responsable de réveil de l'enfant
- Dysphagie
- Vomissements persistants
- Hémorragie digestive
- Perte de poids involontaire
- Antécédent familial de maladie ulcéreuse

Traitement

Un traitement d'éradication de l'infection à *H. pylori* est indiqué chez les enfants qui présentent une maladie ulcéreuse de l'estomac ou du duodénum, chez ceux qui ont un parent du premier degré traité pour un cancer gastrique et chez ceux qui présentent une anémie ferriprive réfractaire ou un purpura thrombocytopénique idiopathique chronique.

L'objectif du traitement est d'obtenir au moins 90 % d'éradication dès la première tentative. Un taux d'éradication élevé permet en effet d'éviter le développement de la

résistance aux antibiotiques, la propagation de souches résistantes de *H. pylori* dans la population et la réduction du nombre de retraitements et de contrôles de l'éradication. Le traitement de référence depuis la fin des années 1990 est l'association de deux antibiotiques (amoxicilline associée soit à la clarithromycine, soit au métronidazole) et d'un inhibiteur de la pompe à protons (1 mg/kg/j, au maximum 40 mg) pendant 7 jours. Cette trithérapie est administrée en deux prises par jour. En raison d'une efficacité réduite à moins de 75 % dans certaines études récentes, la durée de traitement a été prolongée à 14 jours dans le consensus international à paraître, et d'autres schémas ont été proposés comme le traitement séquentiel qui consiste en deux périodes de traitement successives de 5 jours : amoxicilline et inhibiteur de la pompe à protons en deux prises par jour, puis association métronidazole et clarithromycine, avec de nouveau un inhibiteur de la pompe à protons (tab. 6.3) [6.9]. Une quadrithérapie vendue en France sous le nom de Pyléra® associant du sous-citrate de bismuth, du métronidazole et de la tétracycline avec un inhibiteur de la pompe à protons, donnée pendant 10 jours, a également montré une efficacité supérieure à une trithérapie classique chez l'adulte [6.10]. Compte tenu qu'il contient de la tétracycline, une dose de bismuth nettement plus élevée que les doses utilisées dans les publications

Tableau 6.3. Dosage standard des médicaments pour l'éradication de *H. pylori*.

	Poids	Matin	Soir
Inhibiteur de la pompe à proton	15-24 kg	10 mg	10 mg
	25-34 kg	20 mg	10 mg
	35-49 kg	20 mg	20 mg
	> 50 kg	40 mg	20 mg
Amoxicilline	15-24 kg	500 mg	500 mg
	25-34 kg	750 mg	750 mg
	35-49 kg	1.000 mg	1.000 mg
	> 50 kg	1.500 mg	1.500 mg
Metronidazole	15-24 kg	250 mg	250 mg
	25-34 kg	500 mg	250 mg
	35-49 kg	500 mg	500 mg
	> 50 kg	750 mg	750 mg
Clarithromycine	15-24 kg	250 mg	250 mg
	25-34 kg	500 mg	250 mg
	35-49 kg	500 mg	500 mg
	> 50 kg	500 mg	500 mg

pédiatriques, et en l'absence d'étude chez l'enfant, Pylera® est contre-indiqué en France chez les enfants de moins de 12 ans et est fortement déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans. Les études comparant les différentes options thérapeutiques dans la population pédiatrique restent limitées. Quel que soit le schéma thérapeutique, l'augmentation du taux de résistance à la clarithromycine et aux quinolones et la persistance de taux élevés de résistance au métronidazole justifient d'adapter le traitement à l'antibiogramme [6.8].

Pronostic

L'inflammation gastrique disparaît progressivement dans les mois qui suivent l'éradication de la bactérie. L'aspect nodulaire de la muqueuse peut persister pendant plus d'une année. La réinfection est actuellement considérée comme peu fréquente (moins de 1 %), mais des études récentes suggèrent une fréquence plus élevée.

Autres gastrites infectieuses

Autres bactéries

Helicobacter heilmannii a, comme *H. pylori*, un aspect spiralé, mais il est plus long et n'est pas cultivable. La transmission de cet *Helicobacter* fait intervenir un réservoir animal (chien, chat), contrairement à *H. pylori* qui ne colonise que l'être humain. L'infection à *Helicobacter heilmannii* est responsable d'une symptomatologie proche de celle de l'infection à *H. pylori* [6.11], et son traitement est identique à celui de l'infection à *H. pylori*, mais les tests non invasifs ne peuvent pas être utilisés pour vérifier l'éradication.

Les gastrites liées à une infection par *Mycobacterium* (surtout *M. tuberculosis*) ne sont pas rares dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, il faut rechercher les mycobactéries atypiques chez les patients immunodéprimés. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de granulomes à l'histologie et de mycobactéries par une coloration spécifique à l'auramine ou de Ziehl-Neelsen. PCR et cultures sont souvent plus sensibles que l'histologie.

Virus

Le cytomégalovirus (CMV) est à l'origine de gastrites hypertrophiques exsudatives qui surviennent principalement, mais pas uniquement, chez l'enfant immunodéprimé.

L'atteinte gastrique est le plus souvent associée à une atteinte hépatique, colique et/ou respiratoire. L'endoscopie met en évidence de gros plis gastriques, prédominant au niveau du fundus et du corps gastrique. Le diagnostic est évoqué par la présence d'inclusions dans le noyau et le cytoplasme des cellules épithéliales, en plus d'un infiltrat inflammatoire non spécifique et de cellules géantes multinucléées. L'immunohistochimie, la PCR ou la culture virale sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Si l'évolution est généralement favorable, surtout chez l'enfant immunocompétent, il existe des formes hémorragiques graves prolongées pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Un traitement antiviral, malgré les risques de toxicité médullaire ou rénale, est indiqué chez les patients immunodéprimés (ganciclovir 5 mg/kg/12 h ou foscarnet 90 mg/kg/12 h) pendant au minimum 14 jours [6.12].

Champignons

Des *Candida* peuvent être retrouvés dans l'estomac, en particulierité au sein d'ulcère ou d'ulcérations, ou dans leur voisinage. Le plus souvent, la guérison de l'ulcère grâce à la suppression de l'acide induite par le traitement antisécrétoire suffit à traiter la colonisation par *Candida*. Il est toutefois possible que certains ulcères résistent au traitement par IPP puissent bénéficier d'un traitement antifongique. L'histoplasmosse et l'aspergillose sont des causes rares mais très sévères puisque la présence de lésions digestives signe une forme disséminée.

Parasites

L'infection par *Giardia lamblia* peut atteindre l'estomac, surtout en cas de diminution de la sécrétion acide secondaire à une atrophie gastrique ou (plus fréquemment chez l'enfant) induite par un traitement antisécrétoire. Il existe toujours une atteinte intestinale associée. Le parasite peut être retrouvé au microscope à la surface de la muqueuse gastrique ou sur un frottis de la muqueuse étalé sur une lame. Un examen parasitologique des selles classique avec culture de *Giardia* est le plus souvent suffisant pour affirmer le diagnostic. Le traitement repose sur l'utilisation d'un dérivé imidazolé comme le métronidazole (20 mg/kg/j en deux prises) pendant 10 jours, mais la récurrence est fréquente en cas de réservoir familial (ou dans une communauté d'enfants).

La muqueuse gastrique peut également être le siège d'une infection par *Strongyloides stercoralis*, *Anisakis* (Japon et Pays-Bas), *Schistosoma mansoni* ou *Cryptosporidium*.

Gastrites par reflux duodénogastrique

Le reflux duodénogastrique (RDG) est un reflux non acide qui correspond au passage rétrograde du contenu duodénal (sécrétions de la muqueuse duodénale, bilirubine, sels biliaires et enzymes pancréatiques) à travers le pylore. Ce reflux est physiologique quand il est transitoire, notamment en période postprandiale et en position couchée. Il peut être plus important, en quantité et/ou en durée, et devenir pathologique. Il est responsable d'une gastrite réactionnelle particulière dont les principales caractéristiques sont l'hyperplasie des cryptes, l'absence d'augmentation de cellules inflammatoires dans la sous-muqueuse, et la présence d'un œdème et de fibres musculaires dans la *lamina propria*.

En dehors des critères histologiques très suggestifs, le diagnostic repose sur une bili-métrie basée sur la mesure de la bilirubine dans l'estomac en continu par colorimétrie (technique réservée à quelques rares centres spécialisés). D'autres techniques reposent sur l'impédancemétrie, la scintigraphie hépatobiliaire ou la mesure des sels biliaires au tubage gastrique qui sont également très peu utilisées en pratique clinique [6.13]. Le traitement, actuellement mal codifié surtout en pédiatrie, repose sur les chélateurs des sels biliaires (sucralfate), voire les IPP.

Gastrite de stress

Le stress sévère s'accompagne fréquemment de lésions de gastrite aiguë, avec des érosions voire des ulcérations gastroduodénales pouvant être à l'origine de douleurs abdominales et/ou d'hématémèses. La gastrite de stress survient notamment chez les brûlés graves, les polytraumatisés, après une intervention chirurgicale majeure ou un choc avec bas débit circulatoire. Elle est le plus souvent asymptomatique. L'étiologie est probablement multifactorielle, faisant intervenir des modifications hémodynamiques et hormonales (stéroïdes, catécholamines...). La prévalence et surtout la sévérité (en l'absence de coagulopathie associée) de ces lésions ont nettement diminué depuis qu'une prophylaxie par antisécrétoires est administrée à ces patients. Le débat reste ouvert au sujet de

cette prophylaxie qui pourrait favoriser l'apparition de complications infectieuses, en particulier respiratoires, liées à la suppression de la sécrétion gastrique acide [6.14].

Gastrites chimiques (médicaments et toxiques)

Corticostéroïdes

Le rôle des corticoïdes dans la détermination de lésions gastroduodénales reste débattu car les méta-analyses ne montrent pas d'augmentation du risque de gastrite ou d'ulcère hémorragique chez les patients adultes traités par corticoïdes en ambulatoire, alors qu'il existe une augmentation du risque de 40 % de présenter une hémorragie digestive ou une perforation digestive chez les patients hospitalisés [6.15]. Il n'y a pas de données chez l'enfant.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS tels que l'aspirine, la phénylbutazone, l'indométacine, le naproxène et l'ibuprofène sont responsables de gastrites et d'ulcérations de la muqueuse gastrique, liées à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

L'ibuprofène est devenu la première cause de gastrite médicamenteuse chez l'enfant compte tenu de sa fréquence de prescription ; l'utilisation de ce médicament doit être limitée le plus possible [6.16].

Caustiques

L'ingestion d'un agent caustique (alcalin ou surtout acide) peut entraîner, en plus de lésions œsophagiennes, des lésions gastriques, à l'aplomb du cardia, le plus souvent nécrotiques, d'évolution fibreuse et sténosante (voir chapitre 5).

Autres agents exogènes

De nombreux médicaments peuvent entraîner l'apparition d'une gastrite de sévérité variable : tablettes de chlorure de potassium, sulfate de fer, polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®), colchicine, acétylcystéine et acide valproïque. L'alcool et les narcotiques comme la cocaïne sont à envisager chez les adolescents. Les radiations sont également une cause reconnue de gastrite.

Gastrite néonatale

La gastrite néonatale, souvent associée à des lésions d'œsophagite et/ou de duodénite (œsogastroduodénite), est probablement

fréquente, mais elle n'est objectivée que lorsqu'elle entraîne une hémorragie digestive (voir chapitre 15). Le stress de la naissance est considéré comme le principal facteur favorisant. Le retard d'alimentation et l'absence d'allaitement maternel pourraient jouer un rôle. Malgré des lésions endoscopiques initiales parfois sévères, la gastrite néonatale se caractérise par une évolution rapidement favorable.

Hypertension portale

Une gastropathie (dilatation des vaisseaux sans inflammation) est fréquente en cas d'hypertension portale alors qu'une gastrite, avec parfois des érosions, est associée à la cirrhose hépatique. L'endoscopie met en évidence un aspect en mosaïque avec ou sans « taches rouges », pouvant être responsables de saignement.

Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde est une vasculite qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif (voir chapitre 12). Il survient surtout chez le jeune enfant et peut entraîner des lésions gastriques sous la forme d'ecchymoses ou d'ulcérations localisées. Les lésions sont le plus souvent limitées à la sous-muqueuse, mais on peut exceptionnellement observer des nécroses fibrinoïdes, voire des perforations. Il faut évoquer le diagnostic de purpura rhumatoïde devant une duodénite d'apparence isolée, les signes cutanés ou articulaires pouvant être absents ou retardés.

Maladie de Crohn

Les atteintes œsogastroduodénales sont fréquentes (20 à 70 %) dans la maladie de Crohn chez l'enfant (voir chapitre 13). La recherche systématique d'une atteinte du tube digestif haut par endoscopie et biopsies est indispensable lors du bilan initial. La présence de granulomes épithélioïdes à l'histologie permet de confirmer le diagnostic mais la plupart des gastrites associées à une maladie de Crohn (ou à une rectocolite hémorragique) ne sont pas spécifiques. Un traitement par IPP n'est justifié qu'en cas d'érosions ou d'ulcérations.

Gastrite à éosinophiles

La gastrite à éosinophiles se manifeste par des vomissements ou une hémorragie digestive (voir chapitre 3). Une atteinte du

grêle avec diarrhée et entéropathie exsudative et/ou une atteinte de l'œsophage sont très fréquemment associées, ainsi qu'une hyperéosinophilie sanguine [6.17]. Les lésions endoscopiques s'observent dans l'estomac et le duodénum : érosions superficielles multiples ou hémorragies en nappe. À l'histologie, une prédominance d'éosinophiles est retrouvée dans l'infiltrat inflammatoire, avec une densité dépassant souvent 20/champ. En cas d'allergie alimentaire, l'évolution est rapidement favorable dès l'exclusion des aliments incriminés. Dans de nombreux cas, aucune allergie alimentaire n'est identifiée. Le mécanisme physiopathologique fait alors sans doute intervenir un trouble de la régulation immunitaire, de nature auto-immunitaire [6.18].

Maladie de Ménétrier

Il s'agit d'une gastrite caractérisée par une hypertrophie des plis muqueux de l'estomac ne disparaissant pas par l'insufflation durant l'endoscopie. Son diagnostic repose sur la mise en évidence de glandes très dilatées, d'une inflammation polymorphe et d'un élargissement des jonctions intercellulaires. Le tableau clinique se caractérise par des vomissements et une hypoalbuminémie marquée. La cause est virale et le cytomégalo virus est l'agent le plus souvent impliqué [6.19].

Gastrite auto-immune

La gastrite auto-immune est rare chez l'adulte et exceptionnelle chez l'enfant. Elle peut être isolée ou s'intégrer dans le cadre d'une maladie auto-immune touchant d'autres organes (glomérulonéphrite, diabète, IPEX...), et a tendance à évoluer plutôt favorablement par rapport aux autres localisations de la maladie auto-immune. La gastrite auto-immune peut néanmoins constituer l'une des localisations persistantes et exposer à des risques de dégénérescence du fait de l'apparition de métaplasie intestinale. Elle peut se manifester par une anémie ferriprive réfractaire [6.20].

Le diagnostic repose sur l'aspect endoscopique (muqueuse pâle, semblant atrophique avec atténuation ou disparition du plissement) mais surtout sur l'analyse histologique. Il existe en microscopie optique une infiltration mononucléée dense de la *lamina propria* constituée essentiellement de lymphocytes, des destructions, voire une disparition des glandes au niveau du corps de l'estomac et une pseudohypertrophie réactionnelle des

cellules pariétales. Celle-ci respecte le plus souvent l'antrum et s'accompagne alors d'une hypergastrinémie. Le diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques et le facteur intrinsèque, qui s'accompagne d'une hypo ou achlorhydrie et d'une hypovitaminose B12.

Gastrite collagène

La gastrite collagène se caractérise par une gastrite superficielle, associée à une fibrose caractérisée par des dépôts de collagène dans la région sous-épithéliale de la *lamina propria*, tout en épargnant sa partie profonde [6.21]. Son étiologie reste inconnue et son évolution chronique est indolente chez l'enfant. Les cas pédiatriques sont exceptionnels et se révèlent par une dyspepsie et une anémie ferriprive.

Gastrite lymphocytaire ou varioliforme

La gastrite lymphocytaire est caractérisée par un infiltrat intra-épithélial important constitué d'une majorité de lymphocytes. La moitié des cas sont associés à une maladie cœliaque non traitée et s'améliorent après instauration du régime sans gluten (voir chapitre 10). D'autres cas sont associés à une infection à *H. pylori*, ou demeurent inexpliqués. La symptomatologie associe dyspepsie, diarrhée, déficit martial, voire anémie [6.22].

Gastrite granulomateuse

La gastrite granulomateuse, caractérisée par la présence d'un infiltrat muqueux ou sous-muqueux par des granulomes, est peu fréquente. Dans la moitié des cas environ, la cause en est la maladie de Crohn (voir supra). Les autres causes sont la sarcoïdose, un corps étranger (matériel de suture par exemple), une infection (*Mycobacterium*, *Histoplasma*, *Schistosoma*, syphilis, *H. pylori*...), une vascularite (maladie de Churg Strauss), ou une tumeur. Les formes idiopathiques représentent 25 % des cas.

Syndrome de Zollinger-Ellison et hyperplasie des cellules G

Les états d'hypersecretion acide comme le syndrome de Zollinger-Ellison et l'hyperplasie des cellules G sont rares chez l'enfant. Ces diagnostics doivent être suspectés en cas de

lésions sévères, de sièges multiples (association de gastrite et d'ulcères gastriques et duodénaux) et récurrentes et/ou en cas de résistance au traitement par les IPP. Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, la gastrinémie de base ou après stimulation par la pentagastrine est très élevée (> 1 000 ng/L). Les autres marqueurs biologiques sont des taux plasmatiques élevés en chromogranine A ; le dosage de la calcémie, de la parathormone et de la prolactine est nécessaire pour rechercher d'autres tumeurs entrant dans le cadre des néoplasies multiples de type 1. L'imagerie (échographie, tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire, scintigraphie à l'octréotide, échoendoscopie, artériographie avec test sélectif à la sécrétine) est réalisée à la recherche de la tumeur primitive ou de métastases. Cependant, plus de 50 % des gastrinomes ne sont pas visualisés en préopératoire. Leur localisation est le plus souvent pancréatique, mais aussi gastrique ou duodénale. Des doses très élevées d'IPP (60 à 80 mg/j, voire plus) sont nécessaires pour contrôler la sécrétion gastrique acide et les symptômes en préopératoire. L'hyperplasie des cellules antrales G est également caractérisée par une hyperchlorhydrie et une hypergastrinémie post-prandiale mais par une absence de réponse à la stimulation par la sécrétine. Elle est traitée par antrectomie ou traitement au long cours par des IPP à forte dose [6.23]. D'autres situations pathologiques s'accompagnent d'une hypersecretion gastrique acide tels la mastocytose systémique, le grêle court, l'hyperparathyroïdisme, l'insuffisance rénale et la mucoviscidose (tab. 6.1).

Gastrite idiopathique

Alors qu'on pensait avoir trouvé la cause de la plupart des gastrites chroniques en mettant en évidence le rôle pathogénique d'*H. pylori* dans les années 1980, certaines études récentes montrent qu'il reste un certain nombre de gastrites sans étiologie identifiée. En général, ce sont des gastrites peu sévères mais dont on ignore l'évolution et le pronostic [6.24]. Mais près de 200 espèces bactériennes différentes, formant le microbiote gastrique, ont été identifiées ces dernières années au niveau de prélèvements de l'estomac. Un agent exogène ou endogène, mais également une dysbiose, pourraient donc être évoqués comme agent causal de ces gastrites idiopathiques.

Duodénites

La présence d'un infiltrat par des cellules inflammatoires mononucléées est normale dans la muqueuse duodénale. Les duodénites sont caractérisées par la présence de neutrophiles dans la *lamina propria* et les cryptes de l'épithélium de surface ainsi que par une augmentation du nombre de cellules mononucléées. Elles sont classées de légère à sévère en fonction du nombre de neutrophiles présents. Les duodénites et la métaplasie gastrique du duodénum sont des facteurs incriminés dans la pathogenèse des ulcères duodénaux. À l'endoscopie, les signes diagnostiques comprennent œdème, érythème, aspect nodulaire et friabilité de la muqueuse.

Érosions et ulcérations gastriques et duodénales

Une érosion est définie comme étant une petite solution de continuité superficielle qui ne pénètre pas au-delà de la *muscularis mucosae* et dont la taille ne dépasse pas 3 mm de diamètre. Une ulcération est définie comme une solution de continuité de la muqueuse avec un cratère et souvent un bord inflammatoire, mettant à nu la sous-muqueuse et éventuellement les couches musculaires. Les ulcères gastroduodénaux sont rares chez l'enfant car les lésions provoquées par *H. pylori* ne se produisent que des décennies après l'acquisition de l'infection, et l'usage chronique de médicaments gastrottoxiques est peu fréquent. Au États-Unis, l'incidence annuelle des ulcères gastroduodénaux chez l'enfant est estimée à 2,5 cas/100 000 enfants, 10 à 20 % d'entre eux présentant un saignement digestif [6.25]. D'autres études épidémiologiques récentes ont montré que ces affections ne sont pas exceptionnelles (prévalence entre 5 et 10 % des enfants adressés pour endoscopie digestive haute), tant en Europe que dans le reste du monde. La fréquence des ulcères augmente avec l'âge : ils sont plus fréquents dans la deuxième décennie et chez les adultes. Les causes d'érosions et d'ulcères dans l'estomac sont les mêmes que celles des gastrites décrites ci-dessus car elles ne sont que des manifestations différentes d'une même maladie peptique. En effet, les gastrites et les duodénites

contribuent à la pathogenèse des érosions et des ulcères, en raison de l'exposition accrue des cellules épithéliales à l'acide chlorhydrique due à la diminution de la protection de la muqueuse gastroduodénale consécutive à l'inflammation. Toutefois, dans près d'un cas sur deux, aucun facteur étiologique ne peut être identifié actuellement dans les pays à faible prévalence d'*H. pylori* [6.26].

Diagnostic

Les douleurs abdominales, localisées dans la région épigastrique constituent le symptôme le plus fréquent de la maladie ulcéreuse gastroduodénale (tab. 6.2). La douleur peut entraîner des réveils nocturnes et être accompagnée de vomissements, de troubles de l'appétit et de perte de poids. Parfois, la douleur n'est pas présente et les lésions sont découvertes dans le cadre de l'enquête étiologique d'une anémie sévère ou d'une carence martiale réfractaire. Hématémèse et méléna sont des complications des lésions mais peuvent en constituer le seul symptôme. Les lésions gastriques sont uniques ou multiples, et plus fréquentes dans l'antrum. Les lésions duodénales sont surtout localisées dans le bulbe [6.26].

L'endoscopie digestive est la technique de choix pour mettre en évidence ces lésions. L'endoscopie permet de recueillir plusieurs biopsies pour rechercher la cause des lésions. La classification de Forrest permet d'évaluer le risque de saignement ou de resaignement et l'utilité d'une hémostase locale (tab. 6.4).

Traitement

Le traitement repose sur les inhibiteurs de la pompe à protons qui permettant de soulager les symptômes en quelques jours et de cicatrifier les lésions (voir chapitre 2). La durée de traitement est de 4 à 8 semaines mais une endoscopie de contrôle est justifiée à l'issue de cette période pour vérifier la guérison de l'ulcère car des lésions peuvent persister dans près de 20 % des cas [6.28]. Il convient également de traiter les causes d'ulcère qui auront pu être identifiées : arrêt des traitements non indispensables, utilisation préférentielle de paracétamol à la place des AINS comme l'ibuprofène, éradication de l'infection à *H. pylori*.

Tableau 6.4. Classification de Forrest [6.27].

Stade	Stigmates hémorragiques	Aspect endoscopique
Forrest I Ia Ib	Hémorragie active Artérielle, pulsatile Veineuse, en nappe	Saignement actif en jet Saignement en nappe
Forrest II IIa IIb IIc	Hémorragie récente Vaisseau visible non hémorragique Caillot adhérent Couche d'hématine non saillante	Tâche rouge surélevée Caillot Tâche plane, noire, rouge ou bleue
Forrest III	Pas de stigmate hémorragique	Plancher de l'ulcère plan et recouvert de fibrine

Complications

Au stade aigu, les ulcères gastroduodénaux peuvent être à l'origine de perforation et d'hémorragie parfois sévère en cas de comorbidités et en particulier de troubles de la coagulation (y compris les faibles doses d'acétylsalicylate dans certaines cardiopathies). Après guérison, la cicatrice peut entraîner une sténose, en particulier lorsque les lésions sont prépyloriques. Plusieurs techniques endoscopiques peuvent aider à contrôler les saignements dont certaines sont plus faciles à maîtriser (clips hémostatiques, laser à l'Argon, électrocoagulation bipolaire ou Bicap, spray hémostatique). En dehors d'une perforation et de la réalisation d'un shunt portocave, il n'existe plus d'indication chirurgicale en cas de saignement digestif.

Le risque de récurrence d'ulcère gastroduodénal est rare chez l'enfant, estimé à 10 % par an en l'absence d'infection concomitante à *H. pylori* et à 5 % en cas d'infection associée à *H. pylori*, en dépit de l'éradication de la bactérie [6.28].

Conclusion

La maladie peptique de l'enfant répond à des mécanismes physiopathologiques communs mais peut s'exprimer par des lésions différentes, depuis l'inflammation (gastrite, duodénite, gastrite) jusqu'à l'érosion, l'ulcération et l'ulcère. La découverte et le traitement de l'infection à *H. pylori* ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons ont considérablement modifié ce champ pathologique au cours de ces 20 dernières années.

Références

- [6.1] Bhattacharya B. Non-neoplastic disorders of the stomach. In : Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, eds. Gastrointestinal and Liver Pathology, second edition. Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2012 : 65-141.
- [6.2] Tytgat GN. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification. Dig Dis 2011 ; 29 : 454-8.
- [6.3] Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 2008 ; 134 : 1842-60.
- [6.4] Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis 2011 ; 29 : 459-64.
- [6.5] Al-Jiboury H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2012 ; 28 : 594-601.
- [6.6] Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010 ; 23 : 713-39.
- [6.7] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1161-81.
- [6.8] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 ; 53 : 230-43.
- [6.9] Bontems P, Kalach N, Oderda G et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 ; 53 : 646-50.
- [6.10] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. Pylora Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple

therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 905-13.

[6.11] Iwanczak B, Biernat M, Iwanczak F *et al.* The clinical aspects of *Helicobacter heilmannii* infection in children with dyspeptic symptoms. *J Physiol Pharmacol* 2012 ; 63 : 133-6.

[6.12] Alanazi AH, Aldelkhail WM, Jewell L *et al.* Multiple large gastric ulcers as a manifestation of cytomegalovirus infection in a healthy child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 49 : 364-7.

[6.13] Hermans D, Sokal EM, Collard JM *et al.* Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 598-602.

[6.14] Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A *et al.* Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2010 ; 11 : 124-32.

[6.15] Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014 ; 4 : e004587.

[6.16] Berezin SH, Bostwick HE, Halata MS *et al.* Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low-dose ibuprofen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 506-8.

[6.17] Ko HM, Morotti RA, Yershov O *et al.* Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1277-85.

[6.18] Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 556-63.

[6.19] Yoo Y, Lee Y, Lee YM, Choe YH. Co-infection with Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* in a child with Ménétrier's disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013 ; 16 : 123-6.

[6.20] Miguel N, Costa E, Santalha M Jr *et al.* Refractory iron-deficiency anemia and autoimmune atrophic gastritis in pediatric age group: analysis of 8 clinical cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 ; 36 : 134-9.

[6.21] Hijaz NM, Septer SS, Degaetano J *et al.* Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 1478-84.

[6.22] Nenna R, Magliocca FM, Tiberti C *et al.* Endoscopic and histological gastric lesions in children with celiac disease: mucosal involvement is not only confined to the duodenum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 728-32.

[6.23] Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009 ; 46 : 13-106.

[6.24] Kalach N, Papadopoulos S, Asmar E *et al.* In French children, primary gastritis is more frequent than *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 1958-65.

[6.25] Brown K, Lundborg P, Levinson J *et al.* Incidence of peptic ulcer bleeding in the US pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 733-6.

[6.26] Bontems P, Kalach N, Vanderpas J *et al.* *Helicobacter pylori* infection in European children with gastro-duodenal ulcers and erosions. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 1324-9.

[6.27] Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974 ; 2 : 394-7.

[6.28] Tam YH, Lee KH, To KF *et al.* *Helicobacter pylori*-positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 299-305.

Anomalies congénitales de la digestion et de l'absorption intestinales

Emmanuel Mas, Noël Peretti

Points essentiels

- La connaissance des mécanismes physiologiques d'absorption des macronutriments et des ions (Na^+ , Cl^-) décrits dans le *chapitre 1* est nécessaire à la bonne compréhension de ce chapitre.
- La malabsorption congénitale des sucres concerne le fructose (GLUT5), le glucose-galactose (SGLT1), le déficit en sucrase-isomaltase, le lactose (lactase) et le déficit en glucoamylase. Les symptômes sont souvent évocateurs (ballonnement, douleurs abdominales, diarrhée acide par fermentation). Les tests respiratoires et les dosages enzymatiques sont difficilement réalisables ou interprétables et le diagnostic peut être confirmé par analyse génétique.
- Un déficit enzymatique en entérokinase ou en trypsinogène entraîne une maldigestion protéique en empêchant la cascade d'activation des enzymes protéolytiques pancréatiques. Le patient présente une diarrhée chronique dans les premiers mois de vie avec dénutrition et hypoalbuminémie qui se corrigent sous hydrolysat de protéines de lait de vache.
- Parmi les malabsorptions entérocytaires d'acides aminés, seul le déficit d'absorption des acides aminés dibasiques avec lysinurie provoque des troubles digestifs avec diarrhées et vomissements qui peuvent s'associer à des symptômes extradiigestifs, en particulier neurologiques et pulmonaires.

ooo

→ Les troubles de l'absorption des lipides concernent trois pathologies : l'abêtalipoprotéinémie (MTTP), l'hypo-bêtalipoprotéinémie homozygote (ApoB) et la maladie de rétention des chylomicrons (SAR1B). Elles ont comme caractéristique une diarrhée dès les premières semaines de vie avec stéatorrhée et hypocholestérolémie, dont l'importance est variable selon la pathologie. Une hypocholestérolémie chez l'un des parents oriente vers une hypobêtalipoprotéinémie qui est la seule de ces trois pathologies ayant une transmission autosomique dominante. Le pronostic est lié à l'atteinte neurologique, secondaire à la carence en vitamine E.

→ La diarrhée sodée congénitale est une pathologie très rare qui serait due à la perte de fonction d'un échangeur Na^+/H^+ (NHE). Une forme syndromique a été décrite. La diarrhée chlorée congénitale est un peu plus fréquente. Leur prise en charge nécessite des compensations hydroélectrolytiques adaptées.

→ Si la plupart de ces pathologies sont rares, leur connaissance est indispensable pour permettre une prise en charge précoce spécifique et éviter des complications parfois létales.

De brefs rappels physiologiques sur les mécanismes d'absorption sont nécessaires avant d'aborder les pathologies congénitales à l'origine d'anomalies de l'absorption des sucres, des protéines, des lipides et des ions, que ce soit sur les gènes et les protéines impliquées, sur leur diagnostic et leur prise en charge.

Anomalies congénitales de l'absorption des sucres

Les sucres représentent 50 à 55 % des apports caloriques dans une alimentation de type occidental. Ils sont présents sous forme d'amidon, qui est un polymère de glucose, et de disaccharides. Les principaux disaccharides sont le saccharose (glucose + fructose), le lactose (glucose + galactose), le maltose et l'isomaltose (glucose + glucose). L'amidon est constitué d'amylopectine, formé de molécules de glucose reliées par des liaisons α_{1-4} , et d'amylose, formé de molécules de glucose reliées par des liaisons α_{1-4} mais également par des branchements en α_{1-6} . La digestion de l'amidon débute dans la cavité buccale sous l'action de l' α -amylase salivaire, mais c'est l'amylase pancréatique qui effectue l'essentiel de la digestion, à pH alcalin, dans la lumière duodénale. Le maltose et des oligosaccharides sont les produits finaux de cette digestion.

Après cette digestion intraluminale, les disaccharides sont hydrolysés par des enzymes localisées au niveau de la bordure en brosse des entérocytes : des α -glucosidases (saccharase-isomaltase et glucoamylase) et la β -galactosidase neutre (lactase). Enfin, des transporteurs spécifiques interviennent dans le transport intra-épithélial des monosaccharides. Au niveau du pôle apical, sont localisés GLUT5 (glucose transport-like 5) et SGLT1 (sodium/glucose cotransporter 1) qui permettent l'entrée du fructose, du glucose et du galactose dans l'entérocyte, alors qu'au niveau de la membrane basolatérale GLUT2 et GLUT5 permettent la sortie de ces trois sucres de l'entérocyte. La perte de fonction de GLUT2, codée par le gène SLC2A2, ne sera pas décrite dans ce chapitre car elle est la cause du syndrome de Fanconi-Bickel dans lequel la malabsorption intestinale n'est qu'un des symptômes [7.1].

La malabsorption des sucres se manifeste par une diarrhée chronique. Les sucres qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle vont fermenter dans le côlon. Ils servent de substrat à des bactéries coliques qui les transforment en gaz ou en acides. Les selles sont acides avec un pH proche de 5 ou inférieur à 5 (pH normal des selles = 7). Elles contiennent des sucres non digérés, qui sont des substances réductrices que l'on peut détecter à l'aide d'un Clinistix®.

Fructose

Le fructose est un monosaccharide naturel dont l'absorption intestinale se fait principalement par l'intermédiaire du transporteur GLUT5. Il est contenu dans les fruits ou est produit par la digestion du saccharose. Sa malabsorption entraîne une diarrhée chronique, des ballonnements et des douleurs abdominales. Les mécanismes physiopathologiques de la malabsorption intestinale du fructose sont encore mal connus. Les souris déficientes pour GLUT5 présentent les symptômes d'une malabsorption sévère du fructose lorsqu'elles sont alimentées avec un régime très riche en fructose, avec une diminution de l'absorption du fructose de 75 % au niveau du jéjunum (par rapport aux souris sauvages), ce qui induit une diminution des taux sériques de fructose de 90 % [7.2].

Il existe un effet dose et âge-dépendant dans la malabsorption du fructose. Chez l'enfant, l'absorption du fructose s'améliore avec l'âge. Dans une étude où un test respiratoire au fructose a été réalisé chez 760 enfants en raison de symptômes évocateurs, la prévalence de tests positifs était de 88 % avant 1 an, 67 % de 1 à 5 ans, 40 % de 6 à 10 ans et 27 % de 10 à 15 ans [7.3]. Chez l'adulte, il existe une corrélation entre la quantité de fructose ingérée et la malabsorption du fructose [7.4]. Ces effets sont probablement liés à l'expression de GLUT5, « immature » chez le jeune enfant et à un seuil d'absorption qui peut être dépassé par des apports alimentaires élevés.

Il n'existe pas de consensus sur les doses de fructose à administrer lors du test respiratoire, ni sur les seuils de positivité. Les doses varient de 0,5 à 1 g/kg. Dans une étude réalisée chez des enfants ayant des douleurs abdominales inexplicables, le test respiratoire était considéré comme positif si la valeur à 2 heures était > 20 ppm (particule par million) à la valeur de base et associée à l'apparition de symptômes [7.5]. Néanmoins, à ce seuil, le test était positif dans une étude chez tous les enfants ayant une diarrhée chronique non spécifique (n = 15) et près de la moitié des contrôles (n = 5) [7.6]. Pour la pratique clinique, il est plus utile de faire une enquête diététique et d'évaluer l'effet d'une diminution des apports en fructose sur les signes cliniques, que de réaliser un test respiratoire. Il faut évaluer le fructose apporté d'une part par les fruits, jus de fruits, miel, et d'autre part par les édulcorants tels que sucre de table, sirop de fructose des boissons sucrées...

Glucose-galactose

La malabsorption congénitale du glucose-galactose est une maladie rare de transmission autosomique récessive. Plus de 200 cas ont été rapportés depuis la première description en 1962 [7.7]. Elle est liée à la perte de fonction du cotransporteur du glucose et du galactose couplé au sodium, SGLT1, localisé au niveau de la bordure en brosse des entérocytes et codé par le gène *SLC5A1* localisé en 22q13.1.

Cette malabsorption entraîne une diarrhée aqueuse dès le 2^e ou 3^e jour de vie, profuse, à l'origine de déshydratation hypernatrémique [7.8]. Cette diarrhée est présente dès les premiers jours de vie. Le diagnostic peut être confirmé par un test respiratoire à l'hydrogène qui retrouve des taux très supérieurs à 20 ppm chez les patients après prise de 2 g/kg de glucose ou de galactose [7.7].

L'analyse en biologie moléculaire de *SLC5A1* a permis d'identifier plus de 40 mutations ; un effet fondateur a été retrouvé chez 33 sujets Amish avec quatre mutations faussés à l'état homozygote [7.8].

La diarrhée ne disparaît qu'avec l'élimination du glucose et du galactose de l'alimentation. La prise en charge nécessite l'utilisation d'un lait dépourvu de glucose et de galactose mais enrichi en fructose, ce qui permet d'assurer une croissance normale [7.8]. La tolérance progressive avec l'âge d'aliments contenant du glucose et du galactose permet leur réintroduction progressive, sans qu'il soit possible de formuler des recommandations précises en raison de la variation d'un patient à l'autre de l'âge d'apparition et du degré d'amélioration de cette tolérance [7.8].

Saccharose-isomaltose

Le déficit congénital en saccharase-isomaltase (SI) est une pathologie de transmission autosomique récessive qui entraîne une malabsorption des disaccharides ; la SI est composée de deux sous-unités, la saccharase qui hydrolyse les liaisons glucosidiques α_{1-2} et α_{1-4} , et l'isomaltase qui hydrolyse les liaisons α_{1-6} [7.9]. La prévalence est de 5 à 10 % dans les populations esquimaudes du Groenland, de 3 à 7 % chez les peuples natifs du Canada et de 3 % chez ceux originaires de l'Alaska ; elle est estimée à 1/500 à 1/2 000 en Amérique du Nord et en Europe, avec une prévalence plus faible chez les sujets d'origine hispanique ou africaine

[7.10]. Les symptômes habituels, diarrhée chronique et retard de croissance, débutent après l'introduction d'aliments contenant du saccharose dans l'alimentation, habituellement vers l'âge de 9 à 18 mois [7.10]. En fonction de l'activité enzymatique résiduelle et des quantités de saccharose ingérées, la symptomatologie peut être moins sévère, avec ballonnement et douleurs abdominales. Plusieurs phénotypes de déficit congénital en SI ont été décrits. Ils ont comme caractéristique commune l'absence d'activité saccharase mais des taux d'activité résiduelle isomaltase variables (absente, faible ou normale). Les circonstances de découverte sont les suivantes : diarrhée chronique et retard de croissance, diarrhée chronique sans retard de croissance, syndrome de l'intestin irritable, et douleurs abdominales, qui surviennent à un âge moyen de respectivement 2, 5, 6 et 15 ans [7.11].

Le diagnostic repose sur le dosage des activités des disaccharidases (lactase, saccharase, isomaltase et maltase) sur biopsies intestinales [7.10]. Le diagnostic est confirmé quand l'activité saccharase est effondrée, alors que les activités maltase et isomaltase peuvent être plus variables, absentes à normales. Il faut souligner la difficulté technique de ces dosages enzymatiques qui nécessitent un acheminement rapide des biopsies au risque d'une dégradation spontanée des activités enzymatiques. Chez les enfants, des normes ont été établies, exprimées en μ moles de substrat hydrolysé par minute à 37 °C (U = unité) par gramme de protéines. Les valeurs moyennes de la saccharase sont de 60,0 (24,0-148,1) avant 2 ans et de 51,0 (20,5-126,0) après 2 ans ; pour la maltase, elles sont de 178,5 (88,9-356,3) avant 2 ans et de 167,6 (78,8-355,9) après 2 ans [7.12].

Pour rechercher un déficit en SI par le test respiratoire, il est proposé d'ingérer 2 g/kg de saccharose (maximum : 30 g) dans 100 mL d'eau. Le test est considéré comme positif si on observe une augmentation d'hydrogène de 20 ppm lors de deux prélèvements successifs, c'est-à-dire sur un intervalle de temps d'une heure. Un test respiratoire isotopique au ^{13}C -saccharose a été utilisé récemment chez 10 enfants ayant un déficit congénital en SI [7.13]. Les objectifs étaient d'une part de valider ce test comme outil diagnostique afin d'éviter les dosages enzymatiques sur biopsies intestinales et d'autre part d'évaluer l'efficacité du traitement par saccharosidase

(Sucraid®). Le test respiratoire classique manquait de spécificité puisqu'il était également positif en cas de pullulation bactérienne et de déficit secondaire en saccharase. Le test isotopique au ^{13}C -saccharose avait une sensibilité et une spécificité de 100 %, pour un seuil de 79 % de coefficient d'oxydation de glucose. Ce coefficient permet de normaliser les variations d'oxydation du glucose liées à l'âge [7.10]. Ce test isotopique a moins d'effets indésirables que le test respiratoire classique, puisque la quantité de saccharose ingérée n'est que de 0,02 g.

Le déficit congénital en SI peut être confirmé par analyse en biologie moléculaire [7.14]. Des mutations hétérozygotes composées ont été rapportées et confirmées par des études fonctionnelles *in vitro*.

Le traitement consiste en un régime restreint en saccharose. L'observance de ce régime sans saccharose et amidon est souvent médiocre et l'amélioration partielle. Seuls 10 % des patients restent asymptomatiques [7.10]. La prise de *Saccharomyces cerevisiae* a permis l'amélioration des résultats du test respiratoire au saccharose chez des enfants ayant un déficit congénital en SI. Cette levure a en effet une activité saccharase appréciable avec une activité isomaltase et maltase faible. La saccharosidase (Sucraid®) est indiquée depuis 1998 dans le traitement du déficit congénital en SI aux États-Unis, à la dose de 1 ou 2 mL par repas pour des sujets de poids respectivement inférieur ou supérieur à 15 kg [7.10].

Lactose

La lactase (*lactase-phlorizin hydrolase*) est une β -galactosidase localisée au niveau de la bordure en brosse du sommet des villosités intestinales. Le déficit congénital en lactase est une pathologie très rare, principalement décrite en Finlande [7.15-7.17]. Deux cohortes monocentriques finlandaises datant de plus de 20 ans rapportent 27 cas [7.16, 7.17]. Actuellement, 9 mutations à l'origine de ce déficit congénital ont été rapportées pour le gène codant pour la lactase [7.15].

Le déficit congénital en lactase est caractérisé par une diarrhée aqueuse survenant, dans la moitié des cas d'une cohorte de 16 enfants, dès la première mise au sein ou dès le premier biberon de lait artificiel contenant du lactose, au plus tard au 10^e jour de vie [7.17]. Dans l'autre cohorte

de 11 enfants, le diagnostic était plus tardif, entre 6 et 88 jours de vie ; une hypercalcémie était fréquente (70 %), compliquée de néphrocalcinose chez 5 enfants. Le déficit congénital en lactase s'accompagne d'une acidose métabolique. L'hypercalcémie pourrait être liée à l'acidose métabolique chronique et à une absorption iléale du calcium augmentée en raison de la présence de lactose non digéré [7.16].

Le test respiratoire avec du lactose n'a pas une bonne spécificité puisqu'il peut être également positif dans le cadre d'une intolérance secondaire au lactose, que ce soit après une infection intestinale (diarrhée aiguë virale, giardiose), ou en cas d'allergie aux protéines du lait de vache, de maladie cœliaque, ou de grêle court. L'apport de lactose est standardisé (2 g/kg, maximum : 25 g). Le test respiratoire avec le lactose est considéré comme positif si une augmentation de 20 ppm de l'hydrogène expiré est observée dans deux prélèvements successifs.

Les valeurs de l'activité lactasique sur biopsie intestinale sont effondrées chez les enfants ayant un déficit congénital en lactase. Ces valeurs sont inférieures à 10 U/g de protéine. Les valeurs normales sont en moyenne de 36,7 (13,4-100,4) et 23,2 U/g de protéine (3,9-08,1), respectivement avant et après 2 ans, chez des enfants n'ayant pas de diarrhée et pas d'anomalie histologique [7.12].

Après le diagnostic, la prise en charge est simple, avec un lait sans lactose, ce qui permet une disparition des symptômes et un rattrapage pondéral.

Déficit en glucoamylase

Il n'existe pas de déficit congénital isolé en glucoamylase décrit dans la littérature. Un déficit en glucoamylase et disaccharidases sur biopsies d'intestin grêle a été recherché par étude enzymatique chez 511 enfants ayant une diarrhée chronique. Un déficit a été retrouvé chez 15 d'entre eux. Dans 6 cas, il s'agissait de déficits secondaires à des lésions muqueuses. Pour 9 d'entre eux, l'absence de lésion histologique suggérait qu'il s'agissait d'un déficit primaire en glucoamylase [7.18]. Les symptômes ont été améliorés par un régime d'éviction des féculents. Toutefois, aucune mutation n'a été décrite à ce jour pour le gène codant pour la maltase-glucoamylase. Cette protéine a une activité maltase et une activité glucoamylase.

Pour rappel, la SI a une activité maltase de l'ordre de 60 à 80 % de l'activité maltase de la bordure en brosse des entérocytes [7.10]. Des valeurs d'activité glucoamylase ont été établies sur des biopsies ; elles sont de $60,8 \pm 6,7$, $82,4 \pm 22,8$, $82,7 \pm 30,8$, $81,5 \pm 26,0$ U/g protéine, respectivement pour les moins de 1 an, de 1 à 2 ans, de 3 à 10 ans et de 11 à 20 ans [7.19].

Anomalies congénitales de la digestion et de l'absorption intestinale des protéines

Les protéines représentent 6-8 % des apports caloriques chez le nourrisson allaité et 10-15 % en moyenne chez l'adulte dans une alimentation de type occidentale. L'intestin reçoit aussi une quantité importante de protéines endogènes (entérocytes desquamés et sécrétions du tractus digestif).

Ces macromolécules subissent plusieurs étapes d'hydrolyse pour être absorbées sous forme de di ou tripeptides ou d'acides aminés. Le nombre élevé de molécules protéiques à digérer et absorber (21 acides aminés avec toutes les combinaisons en résultant pour l'élaboration des peptides) nécessite un arsenal important d'enzymes et de transporteurs.

Un bref rappel est nécessaire pour comprendre la physiopathologie de ces anomalies (voir chapitre 1). En résumé, on distingue les étapes d'hydrolyse intraluminaire et les étapes d'hydrolyse entérocytaire, soit par des protéases de la bordure en brosse, soit par des enzymes intracytoplasmiques.

L'hydrolyse intraluminaire débute par une étape gastrique où le pH acide (pH de 2 à 4 à jeun) permet non seulement une dénaturation de la structure tertiaire des protéines, facilitant leur hydrolyse ultérieure, mais aussi l'activation des pepsinogènes gastriques en pepsines (pepsine I responsable de 75 % de l'action pepsique gastrique et pepsine II) et leur action. Cependant, leur rôle n'est pas indispensable comme le prouve l'absence de malabsorption protéique notable après gastrectomie.

Dans le duodénum, les protéases pancréatiques jouent par contre un rôle essentiel dans la digestion des protéines.

L'entérokinase est l'enzyme clé activant les zymogènes inactifs pancréatiques ; elle est synthétisée par les entérocytes du duodénum et du jéjunum proximal, externalisée au niveau des microvillosités dont elle peut être rapidement détachée par l'action des protéases pancréatiques et activée par les sels biliaires. L'entérokinase est spécifique du trypsinogène qu'elle active en trypsine, elle-même alors capable d'activer le trypsinogène (auto-activation) et les autres zymogènes pancréatiques : chymotrypsinogène en chymotrypsine, proélastase en élastase, procarboxypeptidase A en carboxypeptidase A et procarboxypeptidase B en carboxypeptidase B, qui vont permettre la digestion des protéines en agissant soit au sein de la molécule (endopeptidases : trypsine, chymotrypsine et élastase), soit à ses extrémités (exopeptidases : carboxypeptidases A et B). Le rôle central et la spécificité de substrat de l'entérokinase expliquent que son déficit entraîne une malabsorption protéique importante.

Au niveau entérocytaire, seuls les acides aminés, les di et tripeptides peuvent être absorbés. Les acides aminés sont captés par diffusion passive ou facilitée par des transporteurs spécifiques. Les di et tripeptides peuvent être absorbés par deux voies :

- absorption directe des peptides par le transporteur PEPT₁ (transport des peptides couplé au gradient d'ions H⁺), exprimé surtout dans le grêle proximal avec ensuite hydrolyse intracellulaire par les peptidases entérocytaires ;
- après hydrolyse par les peptidases de la bordure en brosse puis absorption des acides aminés par des transporteurs apicaux.

Ces deux voies parallèles ainsi que le caractère redondant des fonctions enzymatiques et des transporteurs permettent une adaptation efficace en cas d'anomalie, ce qui explique le petit nombre de maladies affectant la digestion et l'absorption des protéines. Enfin, la sécrétion au pôle basolatéral des acides aminés implique ensuite d'autres transporteurs qui ne seront pas détaillés ici compte tenu de la complexité du sujet et de sa très faible implication en pathologie digestive.

Seules seront abordées dans ce chapitre les anomalies congénitales de digestion ou d'absorption des protéines induisant des symptômes digestifs. Le **tableau 7.1** résume les principales anomalies d'absorption des protéines.

Tableau 7.1 Principales causes de malabsorption intestinale congénitale des protéines.

Maladie	Gène muté Protéine anormale	Physiopathologie	Symptômes digestifs	Autres symptômes
Anomalie de digestion des protéines				
Déficit en entérokinase	Protéase sérine 7 Entérokinase	Défaut d'activation du trypsinogène	Diarrhée	Dénutrition Œdèmes Hypoalbuminémie
Déficit en trypsinogène	Protéase sérine 1 Trypsinogène	Défaut d'hydrolyse des propeptidases		
Anomalie du transport des acides aminés				
Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie	SLC7A7 y+LAT-1	Absence de sécrétion au pôle basolatéral entérocytaire des AA dibasiques par leur transporteur	Diarrhée Vomissements Hépatomégalie	Dénutrition Retard intellectuel Signes rénaux Signes pulmonaires
Cystinurie type I	rBAT SLC3A1		0	Lithiase rénale
Cystinurie type II/III	B(0,+) AT SLC7A9			
Maladie de Hartnup			0	Ataxie cérébelleuse Retard mental léger Signes cutanés
Iminoglycinurie			0	

Anomalies congénitales de l'hydrolyse des protéines

Deux maladies ayant un retentissement clinique sont actuellement décrites : le déficit congénital en entérokinase (OMIM 226200) et le déficit congénital en trypsinogène (OMIM 276000). Les tableaux cliniques et la prise en charge sont similaires.

Génétique et physiopathologie

Il s'agit de maladies autosomiques récessives. Le déficit congénital en entérokinase est dû à la mutation du gène de la transmembrane protéase sérine 15 ou protéase sérine 7 sur le chromosome 21q21, induisant un déficit de synthèse d'entérokinase [7.20]. Le déficit congénital en trypsinogène est dû à la mutation du gène du trypsinogène (protéase sérine 1) sur le chromosome 7q35, induisant une absence d'activité trypsinogène.

Ces deux déficits aboutissent à l'équivalent d'une « insuffisance pancréatique exocrine fonctionnelle » avec une maldigestion importante des protéines par impossibilité d'activer les zymogènes pancréatiques : le

rôle central de l'entérokinase dans l'activation des protéases pancréatiques rappelé ci-dessus explique le retentissement majeur qu'induit son déficit par incapacité à activer les autres zymogènes pancréatiques. De même, le déficit congénital en trypsinogène empêche l'activation de ces endo et exopeptidases pancréatiques.

Clinique

Dans les deux déficits, les patients présentent dès la période néonatale, ou au moment du sevrage, une diarrhée chronique souvent associée à des vomissements. Une cassure staturopondérale apparaît en quelques semaines et l'évolution se fait vers une dénutrition rapide en l'absence de prise en charge. La maldigestion protéique induit des œdèmes par hypoalbuminémie et une anémie.

Diagnostic

Après avoir éliminé les causes les plus habituelles d'insuffisance pancréatique exocrine (mucoviscidose, syndrome de Shwachman, syndrome de Johansson-Blizzard, toxiques,

déficit en α 1-antitrypsine, pancréatite auto-immune...), l'insuffisance congénitale en entérokinase ou en trypsinogène sera recherchée par génotypage. Le test d'activation des zymogènes est rarement pratiqué : il recherche sur le produit d'aspiration du liquide duodénal recueilli par endoscopie une activité protéolytique quasi nulle qui se normalise après ajout selon le déficit d'entérokinase ou de trypsinogène au milieu d'incubation.

Traitement

L'alimentation par un hydrolysât de protéines améliore rapidement les symptômes. L'évolution habituelle se fait spontanément vers une tolérance avec possibilité après plusieurs années de revenir à une alimentation normale. L'évolution à long terme est peu documentée.

Anomalie du transport des acides aminés

Contrairement à l'absorption des dipeptides et acides aminés au pôle apical des entérocytes, la sécrétion des acides aminés au pôle basolatéral est relativement spécifique (voir chapitre 1), ce qui explique le retentissement clinique plus marqué lors de mutations de ces transporteurs par absence de voie alterne. Plusieurs maladies liées à une anomalie des transporteurs des acides aminés sont connues, mais seule l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (OMIM 222700) s'accompagne de symptômes digestifs et sera détaillée ici. Les autres anomalies de transport intestinal ne s'accompagnent pas de symptômes digestifs, qu'il s'agisse de la maladie de Hartnup (éruption de type pellagre, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs), de la cystinurie de type I, II et III (lithiases rénales), et de l'iminoglycinurie (troubles cognitifs).

Génétique et physiopathologie

Cette maladie autosomique récessive aurait une incidence de 1 à 10/100 000. Elle est due à une mutation du gène *SLC7A7* localisé en 14q11-13 codant pour une sous-unité du transporteur des acides aminés dibasiques y+LAT-1 situé au pôle basolatéral des entérocytes [7.21].

L'anomalie du transporteur des acides aminés dibasiques y+LAT-1 provoque une diminution de l'absorption intestinale et une

augmentation de l'excrétion rénale des acides aminés cationiques que sont la lysine, l'arginine et l'ornithine.

Clinique

Les symptômes apparaissent après la naissance lorsque la charge protéique augmente, typiquement au moment de la diversification alimentaire. L'enfant présente des troubles digestifs avec vomissements et diarrhée, et une hépatomégalie constante associés à des troubles neurologiques à type d'hypotonie musculaire, de retard du développement cognitif et d'altération du niveau de conscience pouvant aller jusqu'au coma en cas de repas très riche en protéines. Une cassure de la croissance staturopondérale s'installe. Les biopsies intestinales sont normales. Au moment de la diversification, ces enfants peuvent spontanément sélectionner les aliments pauvres en protéines. L'évolution est marquée par une dénutrition avec ostéoporose sévère, des complications pancréatiques (pancréatite aiguë), une atteinte pulmonaire à type de protéinose alvéolaire ou de pneumopathie interstitielle qui constitue le principal facteur pronostique, des complications rénales par glomérulopathie ou tubulopathie proximale avec évolution vers une insuffisance rénale chronique, des anomalies hématologiques par atteinte des trois lignées (anémie, leucopénie ou thrombopénie) d'intensité variable selon les patients et un déficit immunitaire.

Diagnostic

La chromatographie des acides aminés urinaires révèle une augmentation importante des acides aminés cationiques (lysine, arginine et ornithine) avec une élévation particulièrement importante de la lysine. Les concentrations plasmatiques de ces acides aminés sont habituellement basses mais peuvent être normales, alors que les concentrations d'autres acides aminés sont augmentées (alanine, citrulline, glutamine, glycine, et proline).

Une charge protéique peut entraîner une hyperammoniémie ; l'acide orotique urinaire peut également être augmenté. Parmi les autres anomalies biologiques non spécifiques on peut citer anémie, leucopénie et thrombopénie ; hypertriglycémie et hypercholestérolémie, ainsi que l'augmentation plasmatique des LDH et de la ferritine.

Le diagnostic sera confirmé par génotypage. Un conseil génétique peut être proposé en cas de désir de grossesse.

Traitement

Un régime pauvre en protéines mais riche en glucides est instauré avec supplémentation en lysine, citrulline et ornithine [7.22]. Une attention particulière est portée au risque de déficit en acides aminés essentiels du fait du régime pauvre en protéines, à l'évolution rénale et pulmonaire (lavages alvéolaires curatifs possibles en cas de protéinose).

Anomalies congénitales de l'absorption entérocytaire des lipides

Les lipides constituent 35 à 40 % des apports énergétiques d'une alimentation de type occidental ; ils sont constitués à 95 % de triglycérides (TG), le reste étant représenté par les phospholipides (PL) et le cholestérol, essentiellement sous forme estérifiée. Outre l'apport énergétique important, ces lipides assurent de multiples fonctions structurales, métaboliques ou physiologiques.

Pour permettre le transport des lipides absorbés, l'intestin sécrète des lipoprotéines :

chylomicrons (CM), *very low density lipoprotein* (VLDL), *high density lipoprotein* (HDL) ; les CM sont les lipoprotéines spécifiquement élaborées par l'entérocyte et sont responsables du transport des lipides provenant de la lumière intestinale.

Les hypocholestérolémies familiales sont un groupe de maladie provoquant une malabsorption intestinale lipidique par défaut d'élaboration des CM. Cette anomalie de synthèse peut être due à :

- une absence de lipidation de l'ApoB 48 par la *microsomal triglycérider transfer protein* (MTTP) favorisant la dégradation de cette apolipoprotéine au niveau du protéasome (abêtalipoprotéinémie) ;
- une anomalie de la synthèse de l'ApoB 48 (hypobêtalipoprotéinémie) ;
- une anomalie dans le transport des préchylomicrons par les vésicules COPII, sous la dépendance de la protéine SAR1b GTPase, empêchant leur sécrétion dans le système lymphatique (maladie de rétention des chylomicrons (MRC)).

Le **tableau 7.2** résume les principales caractéristiques de ces trois anomalies génétiques.

Tableau 7.2. Principales causes de malabsorption intestinale congénitale des lipides.

	ABL	HBL homozygote	HBL hétérozygote	MRC
Clinique				
Diarrhée néonatale	+++	+++	-	+++
Cassure staturopondérale	+++	+++	-	+++
Complications :				
• rétinopathie	+++	+++	-	+
• myopathie	+++	+++	±	+
• neuropathie	+++	+++	±	+
• cardiomyopathie	++	++	-	±
• stéatose hépatique	++	++	++	+
Bilan lipidique mmol/L :				
• cholestérol total	0,84	0,82	2,14	1,8
• LDL	0,08	0,12	0,58	0,87
• HDL	0,73	0,65	1,5	0,4
• TG	0,06	0,19	0,16	1,22
Stéatorrhée	+++	+++	±	++
Acanthocytes	> 50 %	> 50 %	±	-

Anomalies cliniques : +++ : très fréquentes ; ++ : fréquentes ; ± : inconstantes ; - : rares ou absentes.

Un exemple typique de profil lipidique est présenté pour chaque pathologie, avec en **gras** les anomalies particulières : taux effondré du LDL pour l'ABL et l'hypoB homozygote, HDL abaissés et TG normaux pour la MRC.

ABL : abêtalipoprotéinémie ; HBL : hypobêtalipoprotéinémie ; MRC : maladie de rétention des chylomicrons.

Génétique et physiopathologie

Abêtalipoprotéinémie

L'abêtalipoprotéinémie (OMIM 20100) est une maladie autosomique récessive rare, causée par un déficit de la protéine MTTP. Une quarantaine de mutations ont été décrites, produisant le plus souvent une protéine tronquée [7.23]. La fréquence de cette pathologie n'est pas connue mais elle semble plus fréquente dans certaines populations comme les juifs ashkénazes, où elle est retrouvée avec une incidence de 1/69 000. L'absence totale d'ApoB par dégradation en l'absence de sa lipodation donne une forme clinique et biologique sévère.

Hypobêtalipoprotéinémie

L'hypobêtalipoprotéinémie est une maladie génétique de transmission autosomique dominante (OMIM 107730). Le gène codant pour l'ApoB est localisé en 2p24 chez l'homme. Plus d'une centaine de mutations ont été identifiées. Elles entraînent le plus souvent une protéine tronquée par apparition d'un codon stop. La prévalence de l'hétérozygotie est estimée entre 1/500 et 1/1 000 en Occident. D'autres gènes peuvent être impliqués dans l'hypobêtalipoprotéinémie comme *PCSK9* ou *ANGPTL3* [7.24, 7.25]. Cependant, environ la moitié des patients n'a pas de mutation retrouvée.

Pour les patients ayant une atteinte des deux allèles (homozygotes ou hétérozygotes composites), il existe deux formes cliniques : les patients ayant une ApoB indétectable sont très proches cliniquement et biologiquement des patients avec abêtalipoprotéinémie. L'autre forme concerne les sujets ayant des taux d'ApoB bas mais dosable ; ces sujets sont le plus souvent asymptomatiques durant l'enfance mais peuvent être diagnostiqués au cours d'un bilan pour anomalie hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose, hépatocarcinome à l'âge adulte).

Les patients hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. Ils n'ont pas d'anomalie au niveau de la muqueuse intestinale, mais ont des taux de cholestérol total (CT), de LDL-C et d'ApoB inférieurs de moitié à la normale par anomalie du métabolisme des lipoprotéines (diminution de synthèse et de sécrétion et/ou augmentation de la dégradation).

Maladie d'Anderson ou maladie de rétention des chylomicrons

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui est due à une mutation du gène *SAR1B* (anciennement appelé *SARA2*) (OMIM 607689 et 607690). Ce gène est localisé en 5q31.1 et code pour la protéine SAR1b-GTPase [7.26], avec une quinzaine de mutations décrites. Cette découverte a permis de regrouper la maladie d'Anderson, la MRC et la MRC associée au syndrome de Marinesco-Sjögren, qui est une affection neuromusculaire. Les mutations de *SAR1B* altèrent le domaine de liaison au GTP de SAR1. L'hydrolyse de GTP par SAR1 est un facteur essentiel de l'assemblage des vésicules COPII. Ces mutations sont responsables de l'absence de formation des vésicules COPII dépendantes, bloquant la sécrétion des lipoprotéines qui contiennent de l'ApoB 48 depuis le réticulum endoplasmique (RE) vers l'appareil de Golgi [7.27].

La synthèse des CM étant conservée mais leur sécrétion altérée, l'expression clinique et biologique de la MRC est moins sévère que celle de l'abêtalipoprotéinémie et de l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote comme détaillé ci-dessous.

Clinique

Les anomalies cliniques précoces digestives et nutritionnelles sont l'expression de la malabsorption intestinale par surcharge lipidique entérocytaire, alors que les complications tardives résultent plus de la carence en vitamine E et probablement d'un niveau élevé de stress oxydant pouvant altérer les membranes cellulaires. L'intensité clinique varie entre les trois maladies.

Signes gastro-intestinaux et retentissement sur la croissance

Il n'existe habituellement pas de retard de croissance intra-utérin. L'intolérance aux graisses avec stéatorrhée et diarrhée est quasi-constante ; c'est le premier signe à apparaître chez l'enfant. Des vomissements, une distension abdominale puis une cassure staturopondérale s'associent dès la petite enfance pour l'abêtalipoprotéinémie, l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote et la MRC. L'hypobêtalipoprotéinémie hétérozygote est généralement asymptomatique. Ces symptômes digestifs disparaissent en quelques jours à quelques semaines sous un régime pauvre en TG à longue chaîne (régime pauvre

en graisses ou enrichi en TG à chaînes moyennes – TCM). L'évolution des troubles digestifs au cours de la vie est variable, mais le plus souvent il persiste une malabsorption.

Le foie est le plus souvent normal, mais une hépatomégalie avec stéatose et éventuellement une cytolysse modérée (2-3 N) peuvent être rencontrées. De rares cas de cirrhose ont été rapportés au cours de l'abêtalipoprotéinémie et de l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote. Les patients avec hypobêtalipoprotéinémie hétérozygote, bien qu'ils soient asymptomatiques, semblent néanmoins susceptibles à développer une cirrhose.

Signes neurologiques et musculaires

La carence en vitamine E entraîne une diminution de sa concentration dans les fibres nerveuses périphériques. Cette diminution semble précéder la dégénérescence axonale. En l'absence de traitement, les signes neurologiques principaux sont plus marqués dans l'abêtalipoprotéinémie et l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote : perte des réflexes achilléens vers 5 ans, puis démyélinisation périphérique et centrale provoquant une diminution de la proprioception, une dysarthrie et une ataxie, survenant entre 10 et 20 ans. Les potentiels évoqués et l'électromyogramme retrouvent une baisse des potentiels d'action sensoriels précédant les signes cliniques.

Une myopathie primitive peut s'y associer, avec anomalie structurelle des fibres musculaires, faiblesse musculaire et augmentation plasmatique des enzymes (créatine kinase). Elle se retrouve dans les deux formes sévères : abêtalipoprotéinémie et hypobêtalipoprotéinémie homozygote, d'hypocholestérolémie ainsi que dans la MRC.

Enfin, dans l'abêtalipoprotéinémie et l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote, une dégénérescence rétinienne pigmentaire, décelable au rétinogramme dès l'âge de 1 an, et au fond d'œil dès 2 ou 3 ans, est responsable d'une diminution de l'acuité de la vision nocturne entre 0 et 10 ans. Elle évolue rarement jusqu'à la cécité. Les atteintes oculaires dans la MRC sont modérées, telles que micronystagmus, diminution de la vision nocturne ou des couleurs (axe bleu-jaune).

Autres atteintes

Une cardiomyopathie dont la fréquence n'est pas connue se retrouve chez certains patients adultes avec abêtalipoprotéinémie et

quelques rares sujets avec MRC, ainsi qu'une fibrose myocardique ou péricardique.

Une déminéralisation osseuse et un retard d'âge osseux sont décrits ; l'incidence exacte n'est pas bien documentée. Elle résulterait de la malabsorption, de la dénutrition et de la carence en vitamine D.

Biologie

Bilan lipidique

Si ces trois maladies génétiques partagent certaines anomalies communes du bilan lipidique, chacune présente des particularités dans l'intensité ou le type de ces anomalies comme résumé dans le **tableau 7.2**. Les troubles communs comportent une baisse générale des lipides ; abaissement du CT, de l'ApoB et une diminution du LDL-C plus importante que celle du HDL-C. Enfin, les TG et les PL sont le plus souvent bas. Un élément diagnostique essentiel est l'absence d'augmentation après charge orale en graisses des CM, ApoB et TG.

Dans l'abêtalipoprotéinémie et dans l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote sans ApoB tronquée, les anomalies sont les plus sévères. Les taux de CT sont effondrés et l'ApoB est indétectable ou extrêmement faible. Les TG sont le plus souvent inférieurs à 0,1 g/L. Après épreuve de charge orale en graisses, les CM, l'ApoB et les TG n'augmentent pas. La seule population lipoprotéique présente dans le plasma est la fraction HDL, bien que les taux circulants soient plus bas que dans la population générale.

Dans l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote avec ApoB tronquée, bien que les taux de CT et de LDL-C soient aussi effondrés que dans la forme homozygote sans troncature, l'ApoB en revanche est mesurable mais à des concentrations très faibles (souvent < 10 mg/dL) et on peut détecter les deux formes (ApoB 100 et ApoB tronquée). Les TG sont normaux à jeun et peuvent augmenter après épreuve de charge. Enfin, les niveaux de HDL sont très variables selon les patients (de 0,2 à 0,8 g/L).

Dans l'hypobêtalipoprotéinémie hétérozygote, le CT, le LDL-C et l'ApoB sont diminués environ de moitié par rapport aux sujets contrôles. Les TG sont abaissés mais de manière variable selon les études. Les HDL varient selon le type de mutation, pouvant être abaissés, normaux ou même augmentés.

Dans la MRC, le CT est diminué mais pas effondré (> 50 mg/dL). Les lipoprotéines contenant l'ApoB 48 sont absentes (CM) alors que celles synthétisées avec l'ApoB 100 sont présentes mais abaissées (VLDL, LDL). Le HDL-C est abaissé de moitié, ainsi que l'ApoA I. Enfin, les TG à jeun sont normaux, contrairement aux deux autres maladies, mais n'augmentent pas après la charge orale en graisses, et il n'y a pas de CM, ni d'ApoB 48 sécrétés dans la circulation. Les HDL sont abaissés.

Autres lipides

La carence en vitamines liposolubles explique les complications neuro-oculaires qui peuvent survenir. Les taux plasmatiques de vitamine E et de β -carotène sont toujours très bas chez les patients avec abêtalipoprotéinémie ou hypobêtalipoprotéinémie homozygote. Les concentrations en vitamines A, K et D sont proportionnellement plus élevées, probablement en raison d'un transport moins dépendant des CM que la vitamine E. Une carence en acides gras essentiels est possible.

Acanthocytose

L'acanthocytose désigne la déformation en spicules de la membrane des érythrocytes (pathologique si > 5 % des érythrocytes). Dans l'abêtalipoprotéinémie ou l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote sans ApoB tronquée, l'acanthocytose est constante et irréversible. En revanche, dans les autres formes d'hypobêtalipoprotéinémie et dans la MRC, l'acanthocytose est exceptionnelle et seulement à des taux bas.

Diagnostic

Le mode de révélation des hypocholestérolémies familiales varie en fonction de l'âge. Le plus souvent c'est en période néonatale que le diagnostic est posé au cours d'un bilan de diarrhée chronique avec cassure de la courbe de croissance, avec un bilan lipidique évocateur par l'intensité de l'hypocholestérolémie ou le profil particulier des lipoprotéines. L'endoscopie haute met en évidence une muqueuse duodénale blanchâtre due à la stéatose entérocytaire, confirmée en histologie par la présence de vacuoles lipidiques intra-entérocytaires. L'atteinte histologique est hétérogène, ce qui justifie la réalisation de biopsies multiples. Un régime

riche en lipides dans les 3 jours précédents l'endoscopie permet d'augmenter la sensibilité de l'exploration en majorant la surcharge lipidique des entérocytes.

Chez l'enfant plus grand, l'exploration d'une cytolysé chronique peut conduire au diagnostic et justifie qu'un bilan lipidique soit réalisé dans cette circonstance.

Chez l'adolescent ou l'adulte, les complications neurologiques peuvent être le point d'appel. La carence en vitamine E fait partie des étiologies habituellement recherchées devant une ataxie.

La charge en graisses (50 g/m²) montre l'absence d'augmentation des TG au cours des 4 heures suivant le test. Le diagnostic génétique permettra de confirmer la suspicion d'hypocholestérolémie familiale.

Le bilan lipidique des parents permet d'orienter le diagnostic : en cas d'hypocholestérolémie parentale, une hypobêtalipoprotéinémie sera suspectée avec atteinte des deux parents en cas d'hypobêtalipoprotéinémie homozygote et d'un seul parent dans les formes hétérozygotes, alors que dans l'abêtalipoprotéinémie et la MRC, les bilans lipidiques des parents sont normaux.

Traitement

La prise en charge des hypocholestérolémies familiales repose sur les conseils diététiques et la supplémentation en vitamines liposolubles.

Un régime pauvre en graisses (inférieur à 15 % des apports énergétiques totaux) est indispensable pour améliorer la diarrhée chronique et permettre une renutrition efficace. Des apports suffisants en AGE n-3/n-6 (ajout d'huile de poisson et de colza à raison de 2 à 4 cuillères à café par jour pour le jeune enfant et 5 à 10 cuillères à café par jour pour le grand enfant) sont indispensables. Chez les jeunes enfants, les préparations à base de TCM permettent l'arrêt rapide de la diarrhée tout en fournissant un apport calorique suffisant, en accord avec les apports nutritionnels conseillés pour l'âge.

De fortes doses de vitamine E (100 UI/kg/j) ont démontré leur efficacité pour prévenir, ralentir ou corriger les complications neurologiques au cours de l'abêtalipoprotéinémie. Des doses inférieures (50 UI/kg/j) par voie orale sont suffisantes dans la MRC. La vitamine A doit être associée à la vitamine E afin de prévenir les complications oculaires. Des doses de 15 000 UI/j de vitamine A sont

classiquement utilisées [7.28]. La supplémentation en vitamine D peut prévenir l'apparition d'une ostéopénie si elle est débutée tôt et à dose suffisante (800 à 1 200 UI/j). La carence en vitamine K est rare. La supplémentation est nécessaire à la dose de 15 mg par semaine, à adapter au taux de prothrombine (TP).

Les objectifs du suivi sont de surveiller l'état nutritionnel et la croissance de l'enfant, l'observance du traitement et la survenue éventuelle des complications hépatiques, neuromusculaires, oculaires ou osseuses. Les examens à réaliser dans le suivi des hypocholestérolémies sont les suivants : NFS (recherche d'anémie), bilan hépatique (recherche de cytolyse et de cholestase) et échographique (recherche de stéatose et d'hypertension portale), bilan lipidique, profil des acides gras essentiels (recherche de carence), dosage des vitamines A, D et E, du TP, de la CPK ; examen ophtalmologique avec vision des couleurs et électrorétinogramme, examen neurologique avec électromyogramme, échographie cardiaque, absorptiométrie biphotonique (recherche de déminéralisation osseuse). La fréquence des examens dépend du type d'hypocholestérolémie et de la gravité de l'atteinte éventuellement présente.

Anomalies congénitales de l'absorption des ions

Sodium

La diarrhée sodée congénitale a été décrite pour la première fois en 1985. Les études de transfert entre des vésicules et la bordure en brosse intestinale, prélevée à partir de biopsies, ont montré que cette maladie était due à la perte de fonction d'un échangeur Na^+/H^+ (NHE) au niveau de la bordure en brosse du jéjunum.

Il s'agit d'une pathologie très rare, avec un peu plus d'une dizaine de cas rapportés dans la littérature. Elle survient dès les premiers jours de vie, avec un volume de selles liquides très important (> 50-100 mL/kg/j), qui entraîne une hyponatrémie et une acidose métabolique. Un hydramnios peut être décrit en anténatal. Une forme syndromique associant atrésie anale et/ou des choanes, hypertélorisme et érosions cornéennes a également été décrite [7.29]. L'évolution peut se faire soit vers un décès dans les premiers mois ou les premières années de vie en

raison de perturbations hydroélectrolytiques et métaboliques sévères, ou de complications de la nutrition parentérale, soit vers une adaptation avec l'âge et une tolérance de la nutrition entérale. Cette pathologie de transmission autosomique récessive impliquerait un gène codant pour une protéine NHE. Plusieurs isoformes de cette protéine existent, NHE1 à NHE8, codées par les gènes *SLC9A1* à *SLC9A8* respectivement, localisés sur différents chromosomes. Chez les patients ayant une diarrhée sodée congénitale syndromique, des mutations de *SPINT2*, gène codant pour un inhibiteur de sérine-protéase, ont été retrouvées [7.29]. D'autres hypothèses peuvent être évoquées devant un tableau de diarrhée sodée congénitale, comme une cytopathie mitochondriale avec déficit du complexe I au niveau intestinal, avec un cas décrit en 2009 [7.30].

Chlore

La diarrhée chlorée congénitale est une pathologie plus fréquente que la diarrhée sodée congénitale, avec plus de 250 cas rapportés depuis la première description en 1945. Sa prévalence est plus élevée dans certains pays comme la Finlande, la Pologne et les pays arabes [7.31]. Dans une série de 21 enfants finlandais, on notait constamment une naissance avant terme, avec présence d'un hydramnios et d'anses intestinales distendues en prénatal et absence de méconium suggérant un début anténatal de la diarrhée. La diarrhée est présente dès le premier jour de vie, avec des selles aqueuses dont la concentration en Cl^- est en moyenne de 130 mmol/L (100-150). Ces selles peuvent être confondues avec des urines. La perte de poids dans les premiers jours est souvent importante, de l'ordre de 15 à 20 %. L'abdomen est distendu, pouvant évoquer une pathologie chirurgicale sous-jacente. Il existe une hypochlorémie < 10 mmol/L et une hyponatrémie < 130 mmol/L, rapidement accompagnées d'une alcalose métabolique et d'une hypokaliémie. À long terme, on note une hypofertilité masculine, une inflammation intestinale, des hernies inguinales, une hyperuricémie et un risque d'atteinte rénale pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

Cette pathologie de transmission autosomique récessive est causée par une mutation du gène *SLC26A3* localisé en 7q.31 qui code pour une protéine transmembranaire, un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ présent au pôle apical

de cellules épithéliales [7.31]. Cette protéine est présente essentiellement au niveau de l'iléon et du côlon. Dans la diarrhée chlorée congénitale, elle ne permet plus l'absorption du Cl^- et la sécrétion de HCO_3^- . Ces troubles entraînent une perte de fonction secondaire du transport couplé Na^+/H^+ par l'échangeur NHE2 et/ou NHE3. Un hyperaldostérisme secondaire permet une réabsorption de Na^+ par le côlon et le tubule rénal mais entraîne l'apparition d'une hypokaliémie et d'une alcalose métabolique. Au niveau moléculaire, 55 mutations ont été rapportées récemment, dont 21 non décrites précédemment [7.32]. Il s'agit pour 30 de ces mutations de substitutions d'un seul nucléotide, entraînant des mutations faux-sens ($n = 18$) ou non-sens ($n = 7$) et de mutations d'un site d'épissage ($n = 5$). Les autres mutations concernent essentiellement de petites délétions ou insertions ($n = 21$).

Le traitement consiste en une supplémentation en NaCl et KCl au long cours, initialement par voie intraveineuse puis par voie orale, répartie en 3-4 prises quotidiennes. Les concentrations varient pour le NaCl de 0,7 % à 1,8 % et pour le KCl de 0,3 % à 1,9 % respectivement chez les nourrissons et les enfants de plus de 3 ans [7.31]. À ces âges, les besoins en Cl^- sont respectivement de l'ordre de 6-8 mmol/kg/j et 3-4 mmol/kg/j. Il faut assurer une réhydratation spécifique lors d'épisodes de déshydratation aiguë, compliquant une diarrhée aiguë virale voire des infections respiratoires [7.31].

Conclusion

Si ces pathologies congénitales de la digestion et de l'absorption intestinale sont rares, leur connaissance est indispensable. Une prise en charge adaptée permet en effet d'éviter des complications parfois irréversibles voire létales.

Références

[7.1] Santer R, Groth S, Kinner M *et al.* The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 2002 ; 110 : 21-9.
 [7.2] Barone S, Fussell SL, Singh AK *et al.* Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 5056-66.

[7.3] Jones HF, Burt E, Dowling K *et al.* Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 581-4.
 [7.4] Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011 ; 300 : G202-6.
 [7.5] Gomara RE, Halata MS, Newman LJ *et al.* Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 303-8.
 [7.6] Hoekstra JH. Fructose breath hydrogen tests in infants with chronic non-specific diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 362-4.
 [7.7] Wright EM. I. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : G879-82.
 [7.8] Xin B, Wang H. Multiple sequence variations in SLC5A1 gene are associated with glucose-galactose malabsorption in a large cohort of Old Order Amish. *Clin Genet* 2011 ; 79 : 86-91.
 [7.9] Naim HY, Heine M, Zimmer KP. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 (Suppl 2) : S13-20.
 [7.10] Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 (Suppl 2) : S7-13.
 [7.11] Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 21 : 1-14.
 [7.12] Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 246-51.
 [7.13] Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R *et al.* 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 412-8.
 [7.14] Sander P, Alfalah M, Keiser M *et al.* Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 119.
 [7.15] Tornaiainen S, Freddara R, Routi T *et al.* Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol* 2009 ; 9 : 8.
 [7.16] Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 920-3.
 [7.17] Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child* 1983 ; 58 : 246-52.

-
-
- [7.18] Lebenthal E, Khin-Maung-U, Zheng BY *et al.* Small intestinal glucoamylase deficiency and starch malabsorption: a newly recognized alpha-glucosidase deficiency in children. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 541-6.
- [7.19] Lee PC, Werlin S, Trost B *et al.* Glucoamylase activity in infants and children: normal values and relationship to symptoms and histological findings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 : 161-5.
- [7.20] Holzinger A, Maier EM, Bück C *et al.* Mutations in the proenteropeptidase gene are the molecular cause of congenital enteropeptidase deficiency. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 20-5.
- [7.21] Torrents D, Mykkänen J, Pineda M *et al.* Identification of SLC7A7, encoding y+LAT-1, as the lysinuric protein intolerance gene. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 293-6.
- [7.22] Korman SH, Raas-Rothschild A, Elpeleg O *et al.* Hypocarnitinemia in lysinuric protein intolerance. *Mol Genet Metab* 2002 ; 76 : 81-3.
- [7.23] Pons V, Rolland C, Nauze M *et al.* A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Hum Mutat* 2011 ; 32 : 751-9.
- [7.24] Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK *et al.* Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 161-5.
- [7.25] Musunuru K, Pirruccello JP, Do R *et al.* Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2220-7.
- [7.26] Jones B, Jones EL, Bonney SA *et al.* Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 29-31.
- [7.27] Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000 ; 148 : 1-15.
- [7.28] Peretti N, Sassolas A, Roy CC *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis* 2010 ; 5 : 24.
- [7.29] Heinz-Erian P, Müller T, Krabichler B *et al.* Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea. *Am J Hum Genet* 2009 ; 84 : 188-96.
- [7.30] Murayama K, Nagasaka H, Tsuruoka T *et al.* Intractable secretory diarrhea in a Japanese boy with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Eur J Pediatr* 2009 ; 168 : 297-302.
- [7.31] Wedenoja S, Höglund P, Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 477-85.
- [7.32] Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P *et al.* Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011 ; 32 : 715-22.

Entéropathies congénitales à révélation néonatale

Olivier Goulet, Julie Salomon

Points essentiels

- Les entéropathies congénitales à révélation néonatale sont rares et parfois responsables d'une insuffisance intestinale sévère, voire irréversible.
- Elles se caractérisent par des diarrhées chroniques à début néonatal et aggravées par l'alimentation.
- Les progrès récents de la génétique ouvrent la perspective de mieux comprendre et traiter les entéropathies congénitales par anomalie du développement de l'entérocyte (atrophie microvillositaire, dysplasie épithéliale intestinale (*tufting enteropathy*) et diarrhée syndromique ou syndrome tricho-hépto-entérique.
- Les entéropathies auto-immunes (EAI) sont rares et sévères. Elles peuvent toucher les deux sexes, même si la forme la plus emblématique est le syndrome IPEX (*immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) qui ne touche que les garçons et est lié à une mutation du gène *Foxp3*. L'expression clinique des EAI est variable mais toujours dominée par une diarrhée souvent glairo-sanglante compliquée d'une entéropathie exsudative et de manifestations extradigestives.

Les entéropathies congénitales à révélation néonatale (ECRN) sont des maladies digestives rares, parfois responsables d'une insuffisance intestinale sévère, voire irréversible [8.1]. Elles ont comme caractéristique commune d'être responsables de diarrhées chroniques à début

néonatal et aggravées par l'alimentation. Elles se distinguent des diarrhées infectieuses, allergiques, ou liées à un déficit immunitaire car les symptômes, de même que les anomalies histologiques, sont permanents. Malgré une amélioration de l'espérance de vie liée aux progrès de la prise en charge au long cours en nutrition parentérale (NP), et dans certains cas par une transplantation intestinale, les formes les plus sévères gardent, sans prise en charge adaptée, un pronostic encore médiocre avec une mortalité élevée liée aux complications de la NP, et/ou aux complications de la transplantation intestinale. S'agissant des entéropathies congénitales par anomalie du développement de l'entérocyte (ECADE), les progrès récents de la génétique ouvrent la perspective d'une meilleure compréhension de leurs mécanismes et permettent d'envisager dans un futur proche des traitements étiologiques plus ciblés en complément des traitements symptomatiques. D'ores et déjà, la génétique permet le diagnostic prénatal dans les familles connues, ou lorsqu'il existe des manifestations anténatales (hydramnios, dilatations intestinales, retard de croissance intra-utérin (RCIU)).

Les ECADE les plus sévères, actuellement bien identifiées, sont l'atrophie microvillositaire (AMV), la dysplasie épithéliale intestinale (DEI) (*tufting enteropathy*) et la diarrhée syndromique ou syndrome tricho-hépto-entérique (DS/THE) [8.2]. Le diagnostic de ces entéropathies est clinique, histologique et s'appuie désormais sur les données génétiques.

Les entéropathies par déficits enzymatiques ou par défaut de transporteurs spécifiques sont moins graves (fig. 8.1) [8.3]. La démarche diagnostique est résumée dans la figure 8.2 qui distingue les quatre grands types d'entéropathie suivant l'expression de la diarrhée et la nature de l'anomalie en cause.

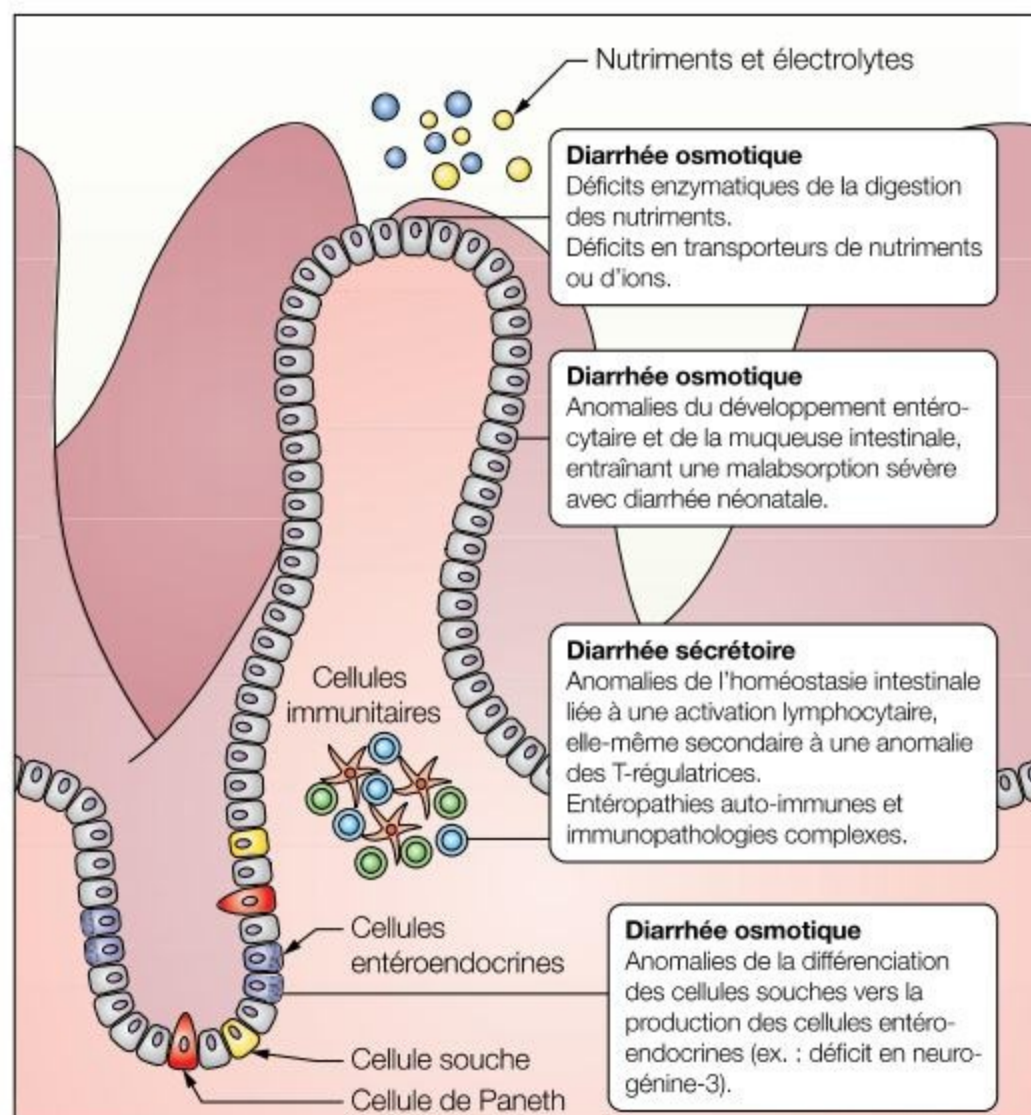


Figure 8.1 Représentation schématique des différentes entéropathies.

Atrophie microvillositaire

Décrite pour la première fois en 1978, cette ECADE rare (1/100 000 naissances en France) se présente cliniquement le plus souvent dès la naissance par une diarrhée aqueuse profuse (250-300 mL/kg/j), parfois confondue avec des urines, avec des concentrations en électrolytes fécaux proches de celles de l'effluent iléal (Na^+ : 90-100 mmol/L) [8.4]. Cette pathologie menace le pronostic vital en quelques heures par l'installation rapide d'une déshydratation sévère. La diarrhée persiste au repos digestif et s'aggrave lors de l'alimentation orale ou entérale. Des formes plus atypiques peuvent prendre un aspect de pseudo-obstruction intestinale avec des anses grêles et coliques pleines et distendues. La diarrhée existe dès la vie fœtale, se manifestant par un hydramnios. Il existe des formes moins sévères dans lesquelles les symptômes peuvent n'apparaître qu'au cours des premiers mois de vie (formes tardives).

À l'examen histologique standard, la coloration par hématoxyline-eosine (HE) met en évidence une atrophie villositaire hypoplasique modérée dans tout l'intestin grêle. Initialement le diagnostic était posé sur l'analyse en microscopie électronique de biopsies duodéno-junales montrant des microvillosités absentes, ou rares, et des anomalies de surface de l'entérocyte, ainsi que de nombreuses vésicules intracytoplasmiques de taille variable (fig. 8.3). Celles-ci correspondent à des corps d'inclusion membranaires de microvillosités, accumulées sous la membrane apicale entérocytaire. Il s'y associe du matériel intracytoplasmique réhaussé par le marquage à l'acide périodique de Schiff (PAS) appelé « granules sécrétoires » au pôle apical des entérocytes. Deux marquages sont de réalisation simple et sont spécifiques de l'atrophie microvillositaire (AMV) : le PAS (fig. 8.4), et l'immunomarquage par l'anti-CD10, une peptidase neutre membranaire, qui réalise normalement un marquage linéaire de la bordure en brosse dans l'intestin

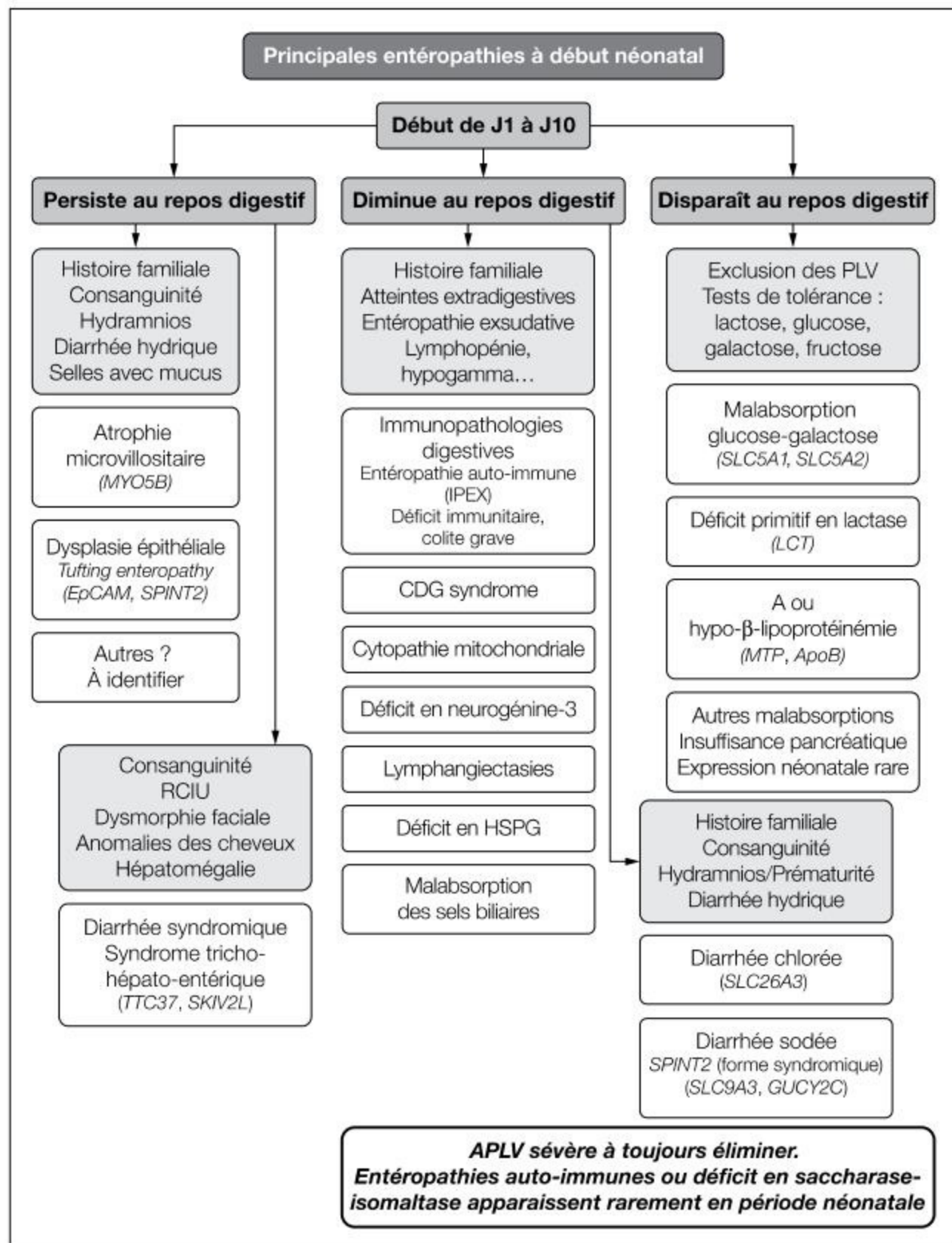


Figure 8.2. Orientation diagnostique dans les principales entéropathies à révélation précoce.

sain (fig. 8.4). Contrairement à différents contrôles (intestin normal, maladie cœliaque, entéropathie auto-immune, allergie), les AMV présentent au niveau des entérocytes de surface, un immunomarquage CD10 intracytoplasmique prononcé. Ces résultats sont similaires si l'on utilise un immunomarquage de l'antigène carcino-embryonnaire, et des phosphatases alcalines, mais ces marqueurs

sont moins couramment utilisés. Par ailleurs, les cellules des cryptes sont morphologiquement quasiment normales et ne contiennent pas les vésicules apicales caractéristiques. Les inclusions microvillositaires ainsi que les nombreux granules sécrétoires sont également présents à la surface de la muqueuse colique, qui est plus facilement accessible à la biopsie surtout chez le nouveau-né.

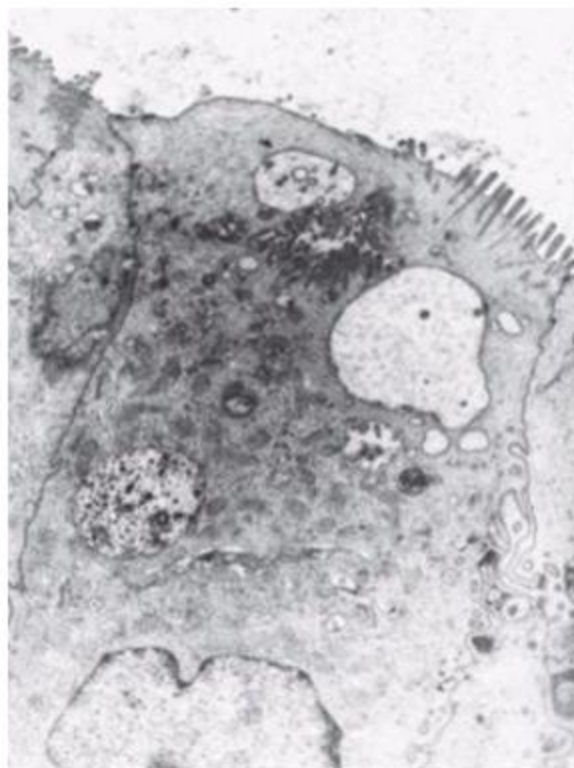


Figure 8.3. Atrophie microvillositaire (microscopie électronique de biopsie jéjunale) : la bordure en brosse est quasiment absente. Le cytoplasme contient des inclusions microvillositaires.

Cependant, l'abondance des cellules à mucus au niveau colique gène la mise en évidence des anomalies de la bordure en brosse des colonocytes. Ces anomalies entérocytaires ont pour conséquence une malabsorption sévère et pandigestive à l'origine d'une insuffisance intestinale définitive.

Plusieurs cas dans une même famille, bien souvent dans un contexte de consanguinité, ont conduit à envisager une transmission autosomique récessive. En 2008,

avec Müller *et al.*, nous avons montré que des mutations du gène *MYO5B* codant pour la protéine motrice non conventionnelle myosine de type Vb, sont associées à l'AMV dans une cohorte de patients souffrant d'AMV à début précoce [8.5]. La majorité des patients souffrant d'AMV à début précoce et sévère ont des mutations de *MYO5B*, mais la maladie présente une hétérogénéité allélique notable [8.5]. Les mutations décrites sont responsables d'une perte de fonction de la protéine associée à des troubles de la polarité des cellules épithéliales, ce qui impliquerait la protéine *MYO5B* dans la régulation de la circulation des protéines intracellulaires, ainsi que dans l'organisation du cytosquelette. L'inactivation de *MYO5B* dans des lignées cellulaires CaCO₂ entraîne l'atrophie des microvillosités de la surface cellulaire, ainsi que la protrusion progressive des cellules ainsi dénudées, suivie de leur exfoliation [8.6]. Ceci reproduit les aspects histologiques observés dans la forme humaine de l'AMV. L'accumulation des granules sécrétoires est la première anomalie détectée dans le cycle cellulaire de la cellule épithéliale, la formation d'inclusions microvillositaires apparaît secondairement dans les cellules plus matures. Les granules sécrétoires correspondraient aux compartiments d'endomembrane tubulovésiculaires PAS+ observés en microscopie électronique. Le glycogène (glycocalyx) et les lysosomes/endosomes tardifs marqués également par le PAS contribueraient donc à l'aspect histologique de ce marquage.

En 1992, une étude multicentrique de 23 patients présentant une AMV avait mis en évidence une espérance de vie spontanée très réduite avec une survie à 1 an inférieure

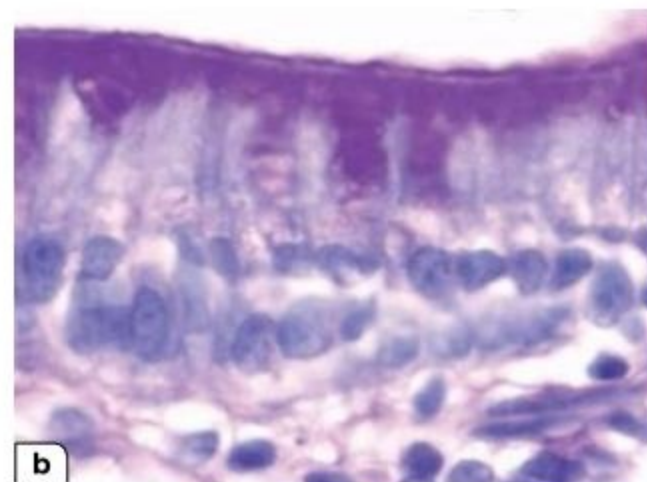
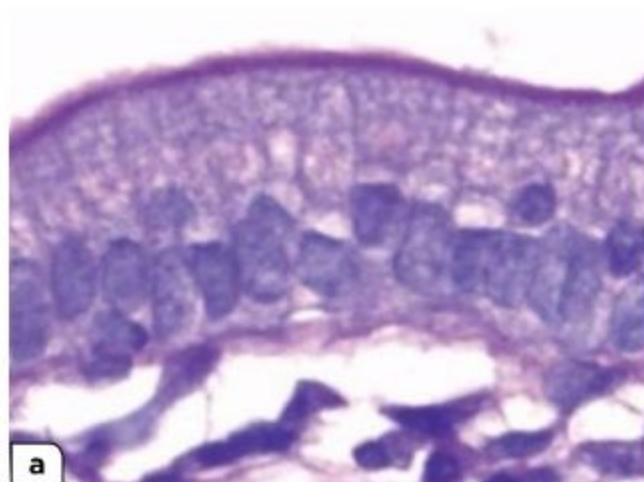


Figure 8.4. Marquage à l'acide périodique de Schiff (PAS). **a** : muqueuse normale, marquage PAS normal de la bordure en brosse. **b** : atrophie microvillositaire : accumulation anormale de matériel PAS positif à l'apex du cytoplasme des entérocytes.

à 25 % [8.7]. La plupart des patients mourraient de complications septiques, d'insuffisance hépatique ou de décompensation métabolique ou hydroélectrolytique. Les traitements par corticoïdes, colostrum, ou *epidermal growth factor* ont échoué, mais l'octréotide a amélioré un patient de façon partielle. La nutrition parentérale (NP) a permis de prolonger cette espérance de vie, avec néanmoins des limites dues aux complications (métaboliques, vasculaires, infectieuses et hépatiques). De plus, sans avoir mis en évidence d'association à une pathologie rénale, certains de ces enfants présentaient des troubles hydroélectrolytiques chroniques et une acidose avec retard de croissance consécutif. Certains enfants, parce qu'ils ont traversé plusieurs épisodes de déshydratation associée à des apports phosphocalciques inadaptés, développent une néphrocalcinose. L'existence d'un prurit et d'une élévation des acides biliaires circulants est maintenant bien connue, suggérant que dans un certain nombre de cas, l'AMV est associée à une pathologie de l'épithélium et de la sécrétion biliaires [8.8, 8.9]. Quelques cas plus rares d'enfants qui présentent une AMV, surtout dans sa forme tardive, survivent avec un volume de selles limité, et ne nécessitant qu'une NP partielle. Des mutations particulières seraient associées à ces formes moins graves [8.10]. Finalement, même avec une NP au long cours correctement conduite permettant une croissance satisfaisante, la plupart des enfants conserve un débit de selles important et inconfortable, justifiant des compensations quotidiennes avec un risque élevé de déshydratation sévère. La transplantation intestinale est alors devenue le seul traitement définitif de cette maladie digestive rare, avec des succès variables selon l'expertise des centres [8.8]. Dans l'étude rétrospective monocentrique de 24 patients porteurs d'AMV, dont près de la moitié était issue de familles méditerranéennes consanguines, pris en charge à l'hôpital Necker-Enfants malades entre 1995 et 2009, Halac *et al.* ont rapporté 4 décès liés aux complications de la NP avant l'âge de 4 ans [8.8]. Avec ou sans transplantation intestinale, les patients avaient fréquemment un retard de croissance, un retard de développement psychomoteur, une pathologie hépatique (20/22 avec fibrose), une maladie rénale, ou de l'ostéoporose [8.8]. Treize patients ont eu une transplantation intestinale (Tlx) grêle plus côlon le plus souvent,

avec ou sans foie associé, à un âge médian de 3,5 ans. Le suivi après Tlx s'étalait de 0,4 à 14 ans, et le taux de survie à 5 ans était de 63 % sans Tlx, et 77 % après Tlx [8.8].

L'apport de la génétique dans la compréhension de la physiopathologie de l'AMV laisse entrevoir des possibilités de thérapies plus spécifiquement ciblées sur les anomalies en cause, mais aucun traitement curatif n'est à ce jour envisageable pour l'AMV. En revanche, le diagnostic prénatal est maintenant pratiqué.

Dysplasie épithéliale intestinale ou *congenital tufting enteropathy*

Au milieu des années 1990, une autre diarrhée néonatale sévère différente de l'AMV a été individualisée sous le terme *congenital tufting enteropathy* (CTE) ou dysplasie épithéliale intestinale (DEI) [8.11, 8.12]. Elle est liée à une anomalie constitutive de l'épithélium impliquant à la fois l'intestin grêle et le côlon [8.11, 8.12]. La DEI a la particularité d'être cliniquement hétérogène, par son association à des malformations ou à d'autres maladies épithéliales, mais elle est également hétérogène histologiquement et génétiquement.

Dans la forme la plus typique, les patients présentent une diarrhée sévère dès les premières semaines de vie. La plupart d'entre eux sont issus d'unions consanguines. La maladie est fréquente dans les populations d'Afrique du Nord et de la péninsule arabique, mais également en Turquie et en Italie. Il est habituel dans ces familles de retrouver des cas d'enfants morts dans les premiers mois de vie, d'une diarrhée sévère d'origine inconnue. La plupart du temps, la diarrhée persiste au repos digestif, mais d'une moindre intensité que dans l'AMV. Des essais de nutrition entérale continue avec des hydrolysats poussés de protéines, ou des solutions d'acides aminés n'ont fait qu'accentuer la diarrhée initiale, aggravant le retard de croissance de ces nouveau-nés avec une malnutrition protéino-énergétique sévère. Si l'expression clinique peut parfois faire évoquer le diagnostic d'AMV, l'analyse histologique de biopsies de l'intestin grêle et du côlon permet de distinguer aisément ces deux entités. Une atrophie villositaire est présente mais de sévérité variable. Dans la forme typique, les anomalies sont principalement localisées dans

l'épithélium (grêle et côlon) et consistent en une désorganisation des entérocytes de surface avec un regroupement focal sous forme de « houppettes » ou « tufts » (fig. 8.5). Ces houppettes caractéristiques correspondent à des entérocytes non apoptotiques en cours de détachement de l'épithélium. Les tufts peuvent être présents sur près de 70 % des villosités, généralement à l'apex de celles-ci. Ces anomalies se voient également dans l'épithélium des cryptes, celles-ci présentant des dilatations pseudokystiques et un aspect ramifié traduisant un renouvellement anormal. L'étude des composants de la lame basale a mis en évidence des dépôts anormaux de laminine et d'héparane sulfate protéoglycan, parallèlement à des anomalies de la structure des desmosomes, qui sont plus nombreux et plus longs, corrélés par une augmentation de l'expression de la desmoglérine [8.13]. Le diagnostic définitif de DEI n'est souvent posé que tardivement car les éléments histologiques caractéristiques manquent en général dans les premiers mois de vie, ce qui justifie de répéter les biopsies. Une des difficultés provient de l'infiltration de la *lamina propria* par des cellules mononuclées T, qui peuvent orienter à tort vers une entéropathie à composante immunitaire, surtout quand les houppettes manquent initialement. La perméabilité intestinale accrue, liée à l'adhésion cellulaire défectueuse, pourrait être responsable de cette réaction inflammatoire.

En 2008, Sivagnanam et al. ont montré l'association de mutations du gène *EPCAM* avec la DEI [8.14]. Dans la littérature, comme dans notre cohorte de patients DEI, le phénotype associé aux mutations de *EPCAM* est généralement une diarrhée congénitale isolée, sans symptôme extradigestif associé, hormis parfois une arthrite de révélation tardive. *EPCAM* appartient aux récepteurs d'adhésion cellulaire (CAM) qui, en plus de fonctions structurelles, joue un rôle dans la signalisation, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire [8.15, 8.16]. *EPCAM* n'est pas retrouvée dans la membrane apicale des entérocytes (microvillosités) et n'est présente que sur les membranes latérales, où elle permet le rapprochement des membranes intercellulaires. En médiant les interactions homotypiques entre les lymphocytes intra-épithéliaux et les cellules épithéliales intestinales, *EPCAM* pourrait constituer une barrière immunologique contre les infections de la muqueuse [8.15], et inversement en cas d'absence pourrait contribuer à la réaction

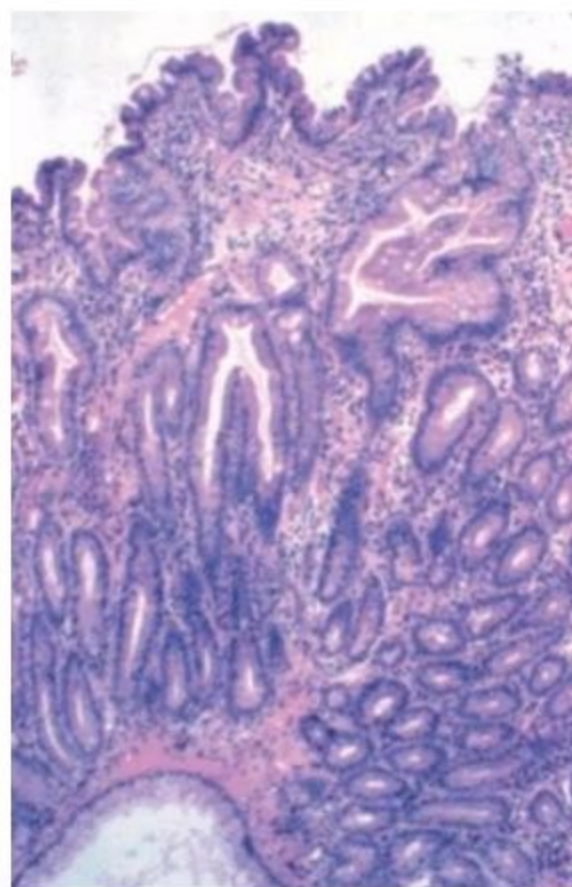


Figure 8.5. Dysplasie épithéliale intestinale : atrophie villositaire partielle avec hyperplasie des glandes et/ou aspect pseudokystique ramifié des glandes ; désorganisation de l'épithélium de surface (« tufts »).

inflammatoire observée dans la DEI. La diminution de l'expression d'*EPCAM* réduit, mais n'abolit pas complètement, la prolifération et la migration cellulaire [8.15]. Par ailleurs, le schéma d'expression d'*EPCAM* varie en fonction de la maturation cellulaire : normalement, dans les cryptes coliques, région germinale de la muqueuse colique, les cellules expriment fortement *EPCAM*, mais son expression décroît au fur et à mesure que les cellules se différencient et migrent vers le sommet des villosités [8.15]. Les souris KO pour *EPCAM* ne sont pas viables, les fœtus mourant *in utero* présentent un RCIU, un retard de développement, ainsi que des anomalies placentaires très nettes, suffisantes pour expliquer la mort fœtale [8.17]. En revanche, les souris *EPCAM* +/- sont viables, ne présentent pas d'anomalie phénotypique particulière et sont fertiles [8.16]. *EPCAM* est donc une molécule pléiotropique avec un important rôle dans l'initiation, le développement, le maintien, la réparation, et le fonctionnement des épithéliums de l'organisme [8.15].

Si cliniquement la forme typique de DEI ne comporte que la diarrhée précoce et

persistante, plusieurs cas de DEI ont maintenant été décrits associés à d'autres anomalies phénotypiques : atrésie des choanes, atteintes cutanéophanérienne et hématologique, atteintes conjonctivales [8.18], anomalies osseuses, et dans un cas un syndrome de Dubowitz. Certains patients de notre cohorte présentent de plus des atrésies digestives (œsophagienne, intestinale) ou une imperforation anale. Dans notre cohorte, la forme digestive isolée correspond à 65 % et la forme associant la diarrhée à d'autres anomalies correspond à 35 % des cas [8.19]. Ces associations rendent compte de la grande hétérogénéité phénotypique de la DEI.

En 2010, Sivagnanam *et al.* ont mis en évidence l'existence d'une mutation de *SPINT2* chez un patient présentant une DEI en association syndromique remarquablement similaire à la forme décrite par Heinz-Erian, dans les cas de diarrhée sodée congénitale (CSD) [8.20, 8.21]. Heinz-Erian *et al.* ont montré la présence d'une mutation du gène *SPINT2* chez des patients porteurs d'une « CSD » de forme syndromique, les patients non syndromiques n'avaient pas de mutation de ce gène [8.21]. Les symptômes présents en dehors de la diarrhée étaient : érosions cornéennes, atrésie des choanes, fente palatine, hamartome aortique, anomalies des pouces, atrésie anale, dysmorphie faciale, retard mental modéré, fistule rectovaginale [8.21]. Dans notre cohorte de DEI de forme syndromique, la diarrhée est associée à une ou plusieurs de ces anomalies : kératite ponctuée superficielle (KPS), atrésie des choanes, de l'œsophage ou de l'intestin, imperforation anale, dysplasie pileaire, hyperlaxité cutanée, anomalies osseuses, hexodactylie et dysmorphie faciale. Les anomalies n'apparaissent qu'isolément pour la plupart, sauf pour les KPS et les atrésies des choanes qui sont retrouvées dans la population de nos patients mutés pour *SPINT2*, chez tous les enfants pour l'atteinte conjonctivale et dans 50 % des cas pour l'atrésie des choanes ; et qui ne sont jamais retrouvées dans la population des patients mutés pour *EPCAM*. Le cas décrit par Sivagnanam *et al.* était porteur d'atteinte conjonctivale [8.20]. Dans l'article de Heinz-Erian *et al.*, l'incidence de l'atteinte conjonctivale était moindre (9/15). Par ailleurs, il n'est pas exclu que les symptômes conjonctivaux puissent ne pas être identifiés ou apparaître tardivement, voire même manquer [8.16]. Il pourrait également y avoir une différence liée à l'origine géographique des patients (Autriche, Suède,

Pays-Bas), qui diffère de celle des nôtres (France, Italie, Suisse/Allemagne, Algérie, Canada). Aucune description d'enfant muté pour *SPINT2* ne rapporte d'arthrite, alors que quelques cas dans la littérature ont été décrits associant DEI et arthrite et différentes mutations d'*EPCAM*. S'agissant de la mutation *EPCAM*, un effet fondateur dans la région de la péninsule arabique a été mis en évidence par Salomon *et al.* [8.22].

La définition de la diarrhée sodée congénitale (DSC) (voir chapitre 7) repose sur l'existence d'une diarrhée néonatale avec des pertes sodées importantes (> 70 mmol/L dans les cas décrits par Heinz-Erian) et sur l'absence d'anomalie histologique spécifique de l'AMV ou de la DEI [8.23]. Il se pourrait donc que la DSC puisse être, en fait, dans sa forme syndromique au moins, une forme de DEI dont les anomalies histologiques ne sont pas caractéristiques en période néonatale [8.19, 8.21]. Comme cela a été souligné précédemment, les tufts peuvent manquer dans les premières explorations, et les pertes fécales des patients atteints de DEI peuvent, comme dans l'AMV, dépasser 90 mmol/L. Quelle que soit l'explication, la constatation de ces similitudes phénotypiques et génotypiques entre la DEI et la DSC conduit à rediscuter la classification de ces ECADE.

La protéine *SPINT2* n'a pas, à ce jour, de lien biologique identifié avec *EPCAM*. *SPINT2* est une protéine transmembranaire également nommée *hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2* (HAI-2), qui empêche l'activation de l'*hepatocyte growth factor* (HGF), et est potentiellement un inhibiteur de sérines protéases. Ces dernières sont impliquées, entre autres voies métaboliques, dans la digestion. Via HGF, *SPINT2* est impliquée dans la régénération épithéliale, ainsi que dans les voies de signalisation impliquant NF-kappa-B et le TGF- β . De façon très intéressante, Szabo *et al.* ont montré que la régulation par *SPINT2*/HAI2 de la protéase de surface matriptase, était essentielle au développement du placenta, à la fermeture du tube neural et à la survie des souris, ce qui a quelques similitudes avec la souris KO pour *EPCAM* [8.24]. Par ailleurs, l'inactivation de *SPINT2* entraîne la perte de polarité des cellules épithéliales [8.24].

Les enfants porteurs d'une DEI nécessitent une NP prolongée. Dans la majorité des cas, la sévérité de la malabsorption intestinale et de la diarrhée rend les enfants dépendant à vie, mais certains enfants semblent

présenter un phénotype moins sévère avec un sevrage, au moins partiel, possible après une ou deux décennies [8.25]. Dans tous les cas, la NP doit permettre d'éviter le retard de croissance, tandis que les complications, parfois fatales, doivent être prévenues. Dans cette situation, se pose alors l'indication d'une transplantation intestinale.

Diarrhée syndromique ou syndrome trico-hépat-entérique

Dans cette pathologie les patients présentent une diarrhée dans les premiers mois de vie (dans le premier mois dans la plupart des cas, ou au plus tard avant le 6^e mois), et partagent plusieurs anomalies phénotypiques. Elles ont été rapportées pour la première fois en 1994 par Girault, Goulet et al., chez des enfants traités à l'hôpital Necker [8.26]. Cette première description s'est affinée par la suite [8.27], tandis que des mutations ont été mises en évidence [8.28-8.31]. Elle comporte les anomalies suivantes :

- un retard de croissance intra-utérin quasi pathognomonique de ce type d'ECADÉ ;
- un déficit immunitaire inconstant et variable associant un défaut de réponse humorale,

malgré un taux normal d'immunoglobulines, ainsi que des anomalies des tests cutanés à des antigènes spécifiques, malgré une bonne réponse proliférative *in vitro* ;

- une dysmorphie faciale associant un front proéminent, une base du nez large, et un hypertélorisme (fig. 8.6a) ;
- des anomalies des cheveux qui sont laines, incoiffables, dépigmentés et facilement déracinables, présentant à l'examen microscopique en lumière polarisée, en un aspect de *trichorrhexis nodosum* ou trichorrhexie noueuse (fig. 8.6b) ;
- une hépatopathie fibrosante inconstante (50 % des cas environ) évoluant vers la cirrhose précoce, non attribuable à l'insuffisance intestinale ou à la nutrition parentérale ;
- des anomalies cutanées incluant des taches café-au-lait sur les membres inférieurs ;
- divers : des anomalies cardiaques, un retard mental, une colite ont été décrits sporadiquement, ainsi qu'un cas isolé associant hydramnios, anomalies placentaires et hémochromatose congénitale [8.31].

La diarrhée est liée à une malabsorption sévère et définitive ; une hépatopathie est associée dans 50 % des cas avec fibrose extensive ou cirrhose [8.26, 8.27]. L'analyse histologique des biopsies intestinales de ces patients n'est pas spécifique, avec



Figure 8.6 a : dysmorphie faciale typique avec implantation basse des cheveux qui sont laines et incoiffables. Le visage est caractéristique avec des joues bombées, un front large et proéminent, un petit menton, un philtrum long et un certain degré d'hypertélorisme. **b :** aspect caractéristique des cheveux au microscope en lumière polarisée avec image de *trichorrhexis nodosum*, bien que cette anomalie ne soit pas spécifique de cette maladie digestive.

une atrophie villositaire modérée à sévère, un infiltrat inconstant de la *lamina propria* par des cellules mononucléées, mais sans anomalie de l'épithélium.

L'identification en 2010 par Hartley et al., de mutations du gène *TTC37* chez des enfants présentant une diarrhée syndromique associée à une hépatopathie, a conduit à l'appellation de syndrome tricho-hépato-entérique (THE) [8.28]. Cette entité offre des perspectives pour comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette expression phénotypique. *TTC37* code pour une protéine hypothétique connue sous le nom de Thespin, dont Fabre et al. ont montré l'existence dans de nombreux tissus (endothélium vasculaire, ganglions, tige pituitaire, poumon et intestin) [8.28, 8.29]. Elle n'est pas exprimée dans le foie, contrairement à ce que l'hépatopathie clinique pourrait laisser supposer [8.29]. La structure hypothétique est une protéine majoritairement cytosolique avec 4 domaines transmembranaires [8.29]. Tous les cas de diarrhée syndromique n'ont pourtant pas de mutation du gène *TTC37*. Cliniquement hétérogène, la diarrhée syndromique s'est donc révélée être une maladie également génétiquement hétérogène. En 2012, Fabre et al. ont mis en évidence chez des patients ayant une diarrhée syndromique, non mutés pour *TTC37*, des mutations du gène *SKIV2L* [8.30]. Ce gène code pour une protéine du complexe multiprotéique Ski, qui est impliqué dans le contrôle de l'ARN par l'exosome, comprenant la régulation des ARNm normaux et la dégradation des ARNm non fonctionnels. Ces découvertes récentes ayant ouvert la voie, de plus amples études sont désormais nécessaires pour progresser dans la compréhension de cette pathologie complexe.

Le pronostic de cette ECADE est mauvais, le décès survenant le plus souvent dans les premières années avec parfois une hépatopathie précoce évoluant rapidement vers la cirrhose terminale. De façon exceptionnelle, certains patients auraient atteint 30 ans [8.31].

Entéropathies immunes et auto-immunes

Au début des années 1980, ont été décrites des diarrhées graves précoces et prolongées, initialement considérées comme des maladies cœliaques « réfractaires » [8.32]. On

doit à Unsworth et Walker-Smith la démonstration qu'il s'agissait en réalité d'entéropathies auto-immunes, dans lesquelles ont été mis en évidence, en immunofluorescence indirecte, des anticorps circulants dirigés vers les entérocytes (AC anti-entérocytes) (fig. 8.7). Ces entéropathies auto-immunes (EAI) sont rares et sévères. Elles peuvent toucher les deux sexes, même si la forme la plus emblématique est le syndrome IPEX (*immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) qui ne touche que les garçons et est lié à une mutation du gène *Foxp3* [8.33, 8.34].

L'EAI s'exprime dans des délais variables après la naissance, parfois déclenchée par un changement d'alimentation, une vaccination, une infection intercurrente en apparence banale. L'expression clinique des EAI est variable mais toujours dominée par une diarrhée souvent glairo-sanglante, compliquée d'une entéropathie exsudative et de manifestations extradigestives variables dans leur nombre et leur sévérité. Les manifestations extradigestives sont principalement des atteintes auto-immunes (anémie hémolytique, diabète de type 1, glomérulonéphrite) et des manifestations allergiques dominées par un eczéma étendu et rebelle (tab. 8.1). L'association de certaines manifestations doit faire évoquer le diagnostic d'EAI : diabète précoce, tableau d'allergie sévère et rebelle supposée aux protéines du lait de vache associé à des taux d'IgE supérieurs à 1 000 unités, diarrhée attribuée à une colite sévère associée à une atteinte du grêle ou l'inverse, et résistante aux traitements habituels.

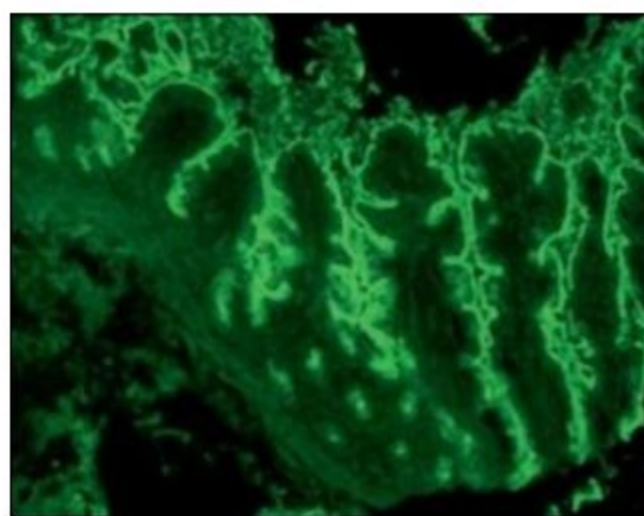


Figure 8.7. Immunofluorescence indirecte d'une muqueuse normale montrant le marquage par les anticorps anti-entérocytes circulants d'un patient atteint d'un IPEX.

L'expression clinique et le génotype permettent de proposer une classification des EAI, probablement provisoire : syndrome IPEX (EAI type 1, mutation *Foxp3*), EAI type 2 (IPEX-like non *Foxp3*), ou EAI type 3 touchant garçons et filles et s'associant peu, ou pas, à des manifestations extradiigestives (tab. 8.1). Les manifestations biologiques, essentielles au diagnostic, sont également variables (tab. 8.2). Il faut souligner l'absence d'arguments « classiques » en

faveur d'un déficit immunitaire, l'existence de taux très élevés d'IgE et la présence d'anticorps circulants, anti-entérocytes et anti-75 kDa et dirigés contre différentes structures. L'étude des lymphocytes T-régulateurs dans un laboratoire expérimenté met sur la voie d'un IPEX, confirmé par l'étude du gène *Foxp3* [8.33, 8.34].

Histologiquement, les EAI se manifestent, au niveau du duodénum et du jéjunum, par

Tableau 8.1 Entéropathie auto-immune : manifestations cliniques des entéropathies auto-immunes.

Manifestations	IPEX	EAI type 2	EAI type 3
Diarrhée (souvent glairo-sanglante)	+	+	+
Entéropathie exsudative	+	+	+
Eczéma sévère	+	+	0
Retard de croissance	+	+	+
Diabète type 1	+	+	0
Hypothyroïdie	+	+	0
Glomérulonéphrite	+	+	0
Anémie hémolytique	+	+	0
Thrombopénie	+	+	0

Tableau 8.2 Entéropathie auto-immune : manifestations biologiques.

Manifestations	Expression	Situations spécifiques
Eosinophilie	Parfois	
T-régulateurs	Diminués ou absents	Surtout IPEX
CD4/CD8	Normal ou peu augmenté	
IgG, IgA, IgM	Normales	
IgE	Élevées, voire très élevées	Surtout IPEX
AC anti-entérocyte	Présents	Type IgG, parfois IgM ou IgA
AC anti-75 kDa	Souvent présents	Surtout IPEX
AC anticolonocytes	Parfois présents	Type IgG, parfois IgM ou IgA
AC anticellules à mucus	Présents ou absents	
AC anti-GAD	Présents ou absents	Surtout IPEX
AC anti-DNA	Présents ou absents	
Hypoalbuminémie	Toujours abaissée	
ASAT/ALAT	Parfois augmentées	
Clairance de l'alpha1-antitrypsine	Augmentée	

une atrophie villositaire subtotal à totale, une infiltration mononucléée de la *lamina propria*, des destructions glandulaires, mais, fait important, il n'y a aucune augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (fig. 8.8) [8.35]. Les lésions digestives peuvent être limitées, ou sembler limitées au grêle mais intéressent souvent la totalité du tractus digestif de l'estomac au rectum corroborant en général la sévérité de la diarrhée et de l'entéropathie exsudative.

L'évolution, en l'absence de prise en charge nutritionnelle (nutrition parentérale), n'est pas létale mais peut conduire à un tableau de malnutrition sévère favorisé par l'entéropathie exsudative. Suspecter une EAI impose le repos digestif qui a, en lui-même, une certaine valeur diagnostique. La diarrhée diminue mais ne s'amende pas. Dès que le diagnostic est établi ou fortement suspecté, le traitement que nous utilisons actuellement comporte : corticoïdes, tacrolimus et azathioprine (tab. 8.3). Il permet, en général, d'obtenir la résolution des symptômes et la cicatrisation de la muqueuse intestinale, qui doit être contrôlée avant réalimentation. Dans un certain nombre de cas, des rechutes sont observées à l'arrêt ou à distance de l'arrêt des corticoïdes. De nouveaux bolus de solumédrol ou les anti-TNF peuvent être discutés. Dans les formes d'IPEX résistant aux thérapeutiques conventionnelles, y compris les anti-TNF, une greffe allogénique de moelle doit être discutée avec les immunologistes [8.36, 8.37]. Des résultats très positifs ont été rapportés mais il ne faut pas sous-estimer la lourdeur et les risques de cette thérapeutique.

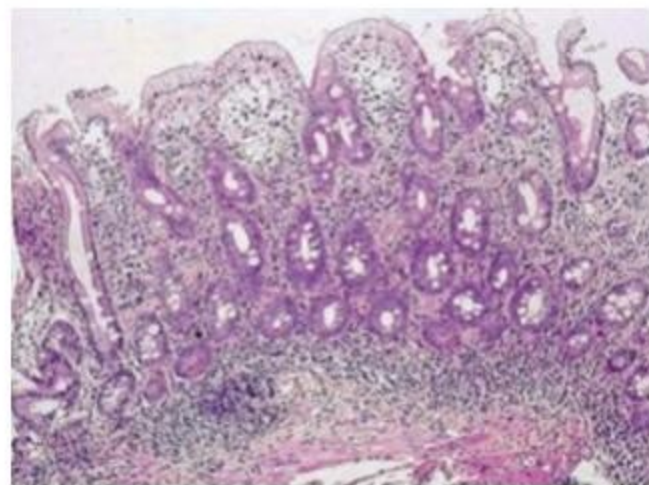


Figure 8.8 Atrophie villositaire totale avec infiltrat mononucléé de la *lamina propria* sans augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

Tableau 8.3 Entéropathie auto-immune : propositions thérapeutiques.

Traitements	
Repos digestif et nutrition parentérale	Toujours jusqu'à rémission. Réalimentation hypoallergénique
Corticoïdes	Bolus de Solumedrol® : 20-25 mg/kg/j (3 jours), puis recyclage jusqu'à 1 mg/kg/j
Tacrolimus	Taux sanguins : 8-12 ng/mL
Azathioprine	2 mg/kg/j
Anti-TNF	En cas d'échec initial ou de rechute
Greffe de moelle	En cas de résistance aux traitements précédents

Autres entéropathies à révélation néonatale ou précoce

La diarrhée chlorée congénitale (OMIM 214700), la diarrhée sodée congénitale [8.38, 8.39], la malabsorption du glucose-galactose (OMIM 606824), la malabsorption du fructose, le déficit congénital en lactase (OMIM 223000), le déficit en sucrase-isomaltase (disaccharidase) (OMIM 222900) et les hypobêtaipoprotéïnémies sont abordés dans le chapitre 7.

Déficit en neurogénine-3 (*enteric anendocrinosis*) (OMIM 610370)

Ce déficit très rare entraîne une diarrhée sévère et précoce liée à un défaut de cellules entéro-endocrines, en raison de la perte de fonction de la neurogénine-3. Le nombre de cas rapportés est trop faible pour établir un tableau caractéristique. Néanmoins les trois cas rapportés dans la description princeps du déficit présentaient tous une diarrhée hydrique, quel que soit le type d'alimentation (lait de mère, formule, hydrolysate, solution d'acides aminés), persistante au repos digestif [8.40]. Histologiquement avec des colorations standard, la muqueuse intestinale ne montre qu'une atrophie villositaire modérée ou absente, et pas d'infiltrat inflammatoire.

Seules les colorations spécifiques (chromogranine A) et la mise en évidence de la mutation permettent le diagnostic. En raison du rôle de la neurogénine-3 dans le développement des îlots pancréatiques, un diabète peut exister dès la naissance ou survenir vers l'âge de 4 à 10 ans si les patients survivent [8.41]. Il n'existe pas de traitement étiologique. La transplantation intestinale n'a pas été envisagée dans cette indication.

Références

- [8.1] D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 56 : 118-26.
- [8.2] Goulet O, Brousse N, Canioni D et al. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: A clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; 26 : 151-61.
- [8.3] Canani RB, Castaldo G, Bacchetta R et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 293-302.
- [8.4] Ruemmele FM, Schmitz J, Goulet O. Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). *Orphanet J Rare Dis* 2006 ; 1 : 22.
- [8.5] Müller T, Hess MW, Schiefermeier N et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1163-5.
- [8.6] Ruemmele FM, Müller T, Schiefermeier N et al. Loss-of-function of MYO5B is the main cause of microvillus inclusion disease: 15 novel mutations and a CaCo-2 RNAi cell model. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : 544-51.
- [8.7] Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992 ; 14 : 380-96.
- [8.8] Halac U, Lacaille F, Joly F et al. Microvillous inclusion disease: how to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 460-5.
- [8.9] Girard M, Lacaille F, Verkarre V et al. MYO5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease. *Hepatology* 2014 ; 60 : 301-10.
- [8.10] Perry A, Bensallah H, Martinez-Vinson C et al. Microvillous atrophy: atypical presentations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 59 : 779-85.
- [8.11] Goulet O, Kedinger M, Brousse N et al. Intractable diarrhea of infancy: a new entity with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 212-9.
- [8.12] Goulet O, Salomon J, Ruemmele F et al. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 20.
- [8.13] Patey N, Scoazec JY, Cuenod-Jabri B et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 833-43.
- [8.14] Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 429-37.
- [8.15] Trzpis M, McLaughlin PMJ, de Leij LM et al. Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 386-95.
- [8.16] Balzar M, Winter MJ, de Boer CJ et al. The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med* 1999 ; 77 : 699-712.
- [8.17] Nagao K, Zhu J, Heneghan MB et al. Abnormal placental development and early embryonic lethality in EpCAM-null mice. *PLoS One* 2009 ; 4 : e8543.
- [8.18] Roche O, Putterman M, Salomon J et al. Superficial punctate keratitis and conjunctival erosions associated with congenital tufting enteropathy. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 116-21.e1.
- [8.19] Salomon J, Goulet O, Canioni D et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. *Hum Genet* 2014 ; 133 : 299-310.
- [8.20] Sivagnanam M, Janecke AR, Müller T et al. Case of syndromic tufting enteropathy harbors SPINT2 mutation seen in congenital sodium diarrhea. *Clin Dysmorphol* 2010 ; 19 : 48.
- [8.21] Heinz-Erian P, Müller T, Krabichler B et al. Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea. *Am J Hum Genet* 2009 ; 84 : 188-96.
- [8.22] Salomon J, Espinosa-Parrilla Y, Goulet O et al. A founder effect at the EPCAM locus in Congenital Tufting Enteropathy in the Arabic Gulf. *Eur J Med Genet* 2011 ; 54 : 319-22.
- [8.23] Müller T, Wijmenga C, Phillips AD et al. Congenital sodium diarrhea is an autosomal recessive disorder of sodium/proton exchange but unrelated to known candidate genes. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1506-13.
- [8.24] Szabo R, Hobson JP, Christoph K et al. Regulation of cell surface protease matrilysin by HAI2 is essential for placental development, neural tube closure and embryonic survival in mice. *Development* 2009 ; 136 : 2653-63.
- [8.25] Lemale J, Coulomb A, Dubern B et al. Intractable diarrhea with tufting enteropathy: a favorable outcome is possible. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 734-9.

- [8.26] Girault D, Goulet O, Ledeist F *et al.* Intractable diarrhea syndrome associated with phenotypic abnormalities and immune deficiency. *J Pediatr* 1994 ; 12 : 36-42.
- [8.27] Goulet O, Vinson C, Roquelaure B *et al.* Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 6.
- [8.28] Hartley JL, Zachos NC, Dawood B *et al.* Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2388-98.
- [8.29] Fabre A, Martinez-Vinson C, Roquelaure B *et al.* Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat* 2011 ; 32 : 277-81.
- [8.30] Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C *et al.* SKIV2L Mutations Cause Syndromic Diarrhea, or Trichohepatoenteric Syndrome. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 689-92.
- [8.31] Fabre A, Martinez-Vinson C, Goulet O *et al.* Syndromic diarrhea/Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 5.
- [8.32] Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985 ; 4 : 375-80.
- [8.33] Ruemmele FM, Moes N, de Serre NP *et al.* Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008 ; 24 : 742-8.
- [8.34] Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B *et al.* Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 770-8.
- [8.35] Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S *et al.* Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 95-102.
- [8.36] Baud O, Goulet O, Canioni D *et al.* Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1758-62.
- [8.37] Torgerson TR, Linane A, Moes N *et al.* Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 1705-17.
- [8.38] Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J *et al.* Reduced sodium/proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 6614-23.
- [8.39] Müller T, Rasool I, Heinz-Erian P *et al.* Congenital secretory diarrhoea caused by activating germline mutations in GUCY2C. *Gut* 2015 [Epub ahead of print].
- [8.40] Wang J, Cortina G, Wu SV *et al.* Mutant Neurogenin-3 in Congenital Malabsorptive Diarrhea. *N Engl J Med* 2006 ; 20 : 270-80.
- [8.41] Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L *et al.* Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1960-5.

Diarrhées aiguës

Dominique Turck

Points essentiels

- Dans les pays industrialisés, la diarrhée aiguë est le plus souvent d'intensité faible ou modérée, et d'évolution favorable en quelques jours.
- La déshydratation secondaire à la diarrhée aiguë reste néanmoins une des principales causes de mort évitable du jeune enfant.
- Il faut utiliser exclusivement les solutés de réhydratation orale disponibles en officine et remboursés par la Sécurité sociale depuis 2003.
- Il n'y a pas de justification à retarder la réintroduction de l'alimentation orale au-delà de 4 à 6 heures de réhydratation orale exclusive.
- Il n'y a pas de justification à arrêter l'allaitement chez un nourrisson présentant une diarrhée aiguë.
- L'utilisation d'une préparation sans lactose pendant 1 à 2 semaines n'est justifiée qu'en cas de diarrhée sévère, traînante ou persistante.
- Chez le nourrisson de moins de 6 mois, on ne dispose pas de données permettant de guider le choix de la réalimentation entre une préparation « standard » et un hydrolysate de protéines.
- Trois médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la diarrhée aiguë avant l'âge de 2 ans en France : diosmectite, *Lactobacillus* LB inactivé par la chaleur, et racécadotril.

ooo

→ L'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et l'ESPID (*European Society for Pediatric Infectious Disease*) indiquent que *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* peuvent être utilisés avec une recommandation forte et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus* LB inactivé avec une recommandation faible.

→ Le traitement antibiotique a des indications très limitées : encore systématique en cas d'infection à *Shigella* sp, limité aux indications suivantes : âge < 3 mois, immunodépression ; sepsis ; bactériémie en cas d'infection à *Salmonella* sp ou *Campylobacter* sp.

→ Les vaccins anti-Rotavirus ont une efficacité de l'ordre de 70 % vis-à-vis de toutes les diarrhées à Rotavirus et de près de 100 % vis-à-vis des formes sévères. La vaccination n'est malheureusement pas remboursée en France.

→ Le suivi des recommandations sur la prise en charge de la diarrhée aiguë chez l'enfant s'est amélioré mais il est perfectible, en particulier pour l'utilisation des solutés de réhydratation orale.

La gravité de la diarrhée aiguë est bien connue dans les pays en développement, où le nombre de décès annuels par diarrhée aiguë chez l'enfant de moins de 5 ans était estimé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à 760 000 en 2013, contre 1,6 million en 2002 et 4,5 millions en 1979 [9.1]. Dans les pays industrialisés, la diarrhée aiguë est le plus souvent d'intensité faible ou modérée, et d'évolution favorable en quelques jours. Elle

est cependant responsable d'une morbidité importante et d'une mortalité non négligeable. La déshydratation secondaire à une diarrhée aiguë reste en effet une des principales causes de mort évitable chez le jeune enfant.

L'incidence annuelle de la diarrhée aiguë varie de 0,5 à 2 épisodes par enfant âgé de moins de 3 ans en Europe [9.2]. Les Rotavirus sont les agents pathogènes les plus fréquents et le plus souvent responsables de déshydratation et d'hospitalisation. Les Norovirus, qui sont à l'origine de 10 à 15 % des hospitalisations, deviennent progressivement la principale cause de diarrhée dans les pays à forte couverture vaccinale contre le Rotavirus. Les infections bactériennes, en particulier à *Campylobacter* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp et *Yersinia* sp sont beaucoup plus rares dans les pays industrialisés, et le rôle pathogène de *Clostridium difficile* est discuté chez l'enfant de moins de 2-3 ans. L'infection par *Giardia lamblia* est rarement associée à une diarrhée aiguë, sauf en cas de déficit immunitaire, et l'infection par *Cryptosporidium* surtout observée au cours d'épidémies en crèche. L'infection par *Entamoeba histolytica* en métropole ne concerne que l'enfant de retour d'une zone d'endémie.

La réhydratation orale et la réalimentation précoce sont les « pierres angulaires » du traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson et du jeune enfant. La place des traitements médicamenteux est secondaire.

Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë

La diarrhée aiguë est définie selon l'OMS par l'émission quotidienne d'au moins 3 selles molles ou liquides pendant au moins 24 heures et au plus 7 jours. Devant une diarrhée aiguë chez l'enfant, il faut :

- rechercher les arguments anamnestiques et cliniques en faveur d'une étiologie sous-jacente, infectieuse ou non ; et évaluer la nécessité de réaliser des examens complémentaires ;
- rechercher la présence d'une déshydratation et son intensité ;
- évaluer les facteurs de gravité, en faveur d'une hospitalisation.

Enquête étiologique

L'interrogatoire recherche la notion de garde en collectivité (crèche), un contact

familial, une suspicion de toxi-infection alimentaire collective (TIAC), un voyage récent en zone endémique, la prise d'antibiotiques. Outre la déshydratation (cf. infra), l'examen clinique recherche un foyer infectieux sous-jacent (en particulier ORL ou respiratoire), des signes de sepsis et des arguments en faveur d'une pathologie chirurgicale sous-jacente (ballonnement abdominal, boudin d'invagination, défense, contracture), ou d'un syndrome hémolytique et urémique (pâleur, œdèmes, purpura, hypertension artérielle, oligurie). Les indications de la coproculture sont limitées : diarrhée glairosanglante ; séjour récent en zone endémique ; diarrhée survenant dans l'entourage d'un patient atteint de diarrhée à *Shigella* sp ; contexte évocateur de TIAC ; diarrhée chez un enfant immunodéprimé ou âgé de moins de 3 mois. La coproculture recherche des germes pathogènes, en particulier *Salmonella* sp, *Shigella* sp et *Campylobacter* sp. La plupart des *Escherichia coli*, les staphylocoques, *Proteus* sp et *Pseudomonas* sp ne sont pas pathogènes chez l'enfant immunocompétent. Il n'y a pas de justification à réaliser d'autres examens biologiques chez un enfant suivi en ambulatoire. Le dosage de la CRP ou de la procalcitonine ne permet pas d'orienter vers une étiologie bactérienne ou virale, et les données concernant le dosage de la calprotectine fécale sont insuffisantes pour conclure [9.3]. L'examen parasitologique des selles n'est justifié qu'en cas de déficit immunitaire sous-jacent ou de diarrhée persistante.

Une fièvre élevée (> 40 °C), des selles sanglantes, des douleurs abdominales et des signes neurologiques sont plus fréquemment associés à une diarrhée d'origine bactérienne tandis que des vomissements (ce qui a justifié le terme de « gastroentérite »), des symptômes ORL, respiratoires ou cutanés associés, la période automno-hivernale et la fréquentation d'une collectivité sont évocateurs d'une diarrhée d'origine virale [9.4]. Les diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) sont peu fréquentes et bénignes chez l'enfant. En utilisant la définition de la diarrhée aiguë de l'OMS, une étude a montré que 11 % des enfants recevant une antibiothérapie orale en ambulatoire présentaient une DAA, d'une durée moyenne de 4 jours, débutant en moyenne 5 jours après le début de l'antibiothérapie [9.5]. Aucun enfant n'était hospitalisé. L'incidence de la DAA était plus élevée chez les enfants de moins de 2 ans et en cas de traitement par l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Recherche d'une déshydratation

Devant un nourrisson ou un jeune enfant atteint de diarrhée aiguë, il faut évaluer si :

- l'intensité de la déshydratation permet l'utilisation de la réhydratation orale ou si, au contraire, une réhydratation par voie intragastrique ou intraveineuse en milieu hospitalier est nécessaire ;
- cette réhydratation orale peut être réalisée à domicile.

Le diagnostic de déshydratation chez un nourrisson n'est pas facile. La perte de poids, qui est en théorie le meilleur critère objectif pour calculer le pourcentage de déshydratation, n'est évaluable que si on dispose d'un poids récent mesuré peu avant la diarrhée aiguë. Les premiers signes cliniques de déshydratation apparaissent pour une perte de poids d'environ 3 % [9.2]. Une échelle d'évaluation de la déshydratation a été proposée dans les recommandations communes de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et de l'ESPID (*European Society for Pediatric Infectious Disease*), publiées en 2014 [9.2] (tab. 9.1).

Le jeune âge (< 6 mois), la fréquence des selles (> 8/j) et des vomissements (> 2/j avant 1 an et > 4/j après 1 an), l'absence d'allaitement maternel et la malnutrition sont les principaux facteurs de risque de déshydratation.

Recherche de facteurs de gravité – Décision d'hospitalisation

Les facteurs de gravité d'une diarrhée aiguë sont le très jeune âge (< 3 mois), un terrain à risque et des signes de déshydratation sévère. Un choc hémodynamique et/ou des troubles sévères de la conscience

imposent à l'évidence une hospitalisation en urgence, tout comme des signes de sepsis, des vomissements incoercibles et/ou une diarrhée profuse, un terrain à risque (prématurité, pathologie chronique), une suspicion de pathologie sous-jacente, en particulier invagination intestinale aiguë ou syndrome hémolytique et urémique.

En cas de doute sur la compétence des parents, il vaut mieux un séjour de quelques heures à l'hôpital plutôt que de prendre le risque d'une incompréhension, qui augmente le risque de déshydratation sévère et de complications graves.

Si l'enfant n'est pas hospitalisé, il est indispensable d'expliquer aux parents les signes justifiant de rappeler le médecin ou d'amener l'enfant à l'hôpital : les vomissements persistent ou l'enfant refuse de boire ; la respiration est rapide ; les yeux sont creux ou cernés ; l'enfant dort beaucoup et les parents n'arrivent pas à le réveiller.

Réhydratation orale

Rappel physiopathologique

La teneur en eau et en électrolytes des selles est la résultante de l'absorption intestinale au niveau des entérocytes matures, situés préférentiellement au sommet des villosités, et de la sécrétion intestinale au niveau des cryptes [9.6]. La diarrhée résulte d'un déséquilibre entre les flux d'absorption et de sécrétion. Les diarrhées aiguës par hypersécrétion, dont le modèle est le choléra ou l'infection à *Escherichia coli* entérotoxigène, peuvent entraîner des pertes hydrosodées importantes (concentration fécale de sodium > 60 mmol/L). Les diarrhées aiguës par diminution de l'absorption liée à la destruction des entérocytes, dont le modèle est

Tableau 9.1 Échelle d'évaluation de la déshydratation (d'après [9.2]).

Caractéristiques	0	1	2
Apparence générale	Normale	Assoiffé, agité ou léthargique mais irritable au toucher	Somnolent, hypotonique, froid, moite, ± comateux
Yeux	Normaux	Un peu creux/cernés	Très creux/cernés
Muqueuses (langue)	Humide	Collante	Sèche
Larmes	Normales	Diminuées	Absentes

Score 0 : absence de déshydratation ; score 1-4 : déshydratation légère ; score 5-8 : déshydratation modérée à sévère.

l'infection à *Rotavirus*, s'accompagnent de pertes hydrosodées plus faibles (concentration fécale de sodium de l'ordre de 30 à 40 mmol/L).

Mode d'action et efficacité

Quels que soient l'agent étiologique et le mécanisme de la diarrhée, il persiste des capacités d'absorption intestinale des électrolytes, en particulier du sodium, et donc de l'eau, permettant de compenser les pertes fécales. L'absorption intestinale du sodium est couplée à celle du glucose (cotransport glucose-sodium), et donc facilitée par la présence concomitante de glucose dans le soluté de réhydratation orale (SRO) [9.6]. L'efficacité de la réhydratation orale a été démontrée quels que soient l'âge du patient et la cause de la diarrhée. Une méta-analyse regroupant 17 études a conclu que la réhydratation orale est aussi efficace que la réhydratation intraveineuse (IV), tant pour la prise de poids que pour la durée de la diarrhée. La durée d'hospitalisation était plus courte chez les enfants réhydratés par voie orale. Le taux d'échecs de la réhydratation orale était de 4 % [9.7].

Composition des SRO

Il faut utiliser exclusivement les SRO disponibles en officine, et proscrire l'utilisation de solutés « maison » artisanaux, *a fortiori* de l'eau pure, de la soupe de carottes et des boissons gazeuses à base de cola, dont la composition est totalement inadaptée. L'eau pure et la soupe de carotte sont dépourvues de glucose, et un litre de Coca-Cola® contient moins de 2 mmol de sodium et de 1 mmol de potassium, pour une osmolarité de l'ordre de 750 mOsm/L. Les SRO doivent être conservés au réfrigérateur et consommés dans les 24 heures suivant leur reconstitution.

L'OMS et l'ESPGHAN ont émis des recommandations pour la composition des SRO (tab. 9.2). L'utilisation de SRO hypo-osmotiques (osmolarité < 250 mOsm/L) s'accompagne d'une diminution des vomissements, du débit des selles et du recours à une perfusion IV [9.8]. Un SRO pour enfants atteints de malnutrition sévère est disponible (ReSo-Mal®), qui contient du magnésium, du cuivre, du zinc, plus de potassium (40 mmol/L) et moins de sodium (45 mmol/L) que les SRO classiques [9.9].

Depuis l'arrêté du 16 mai 2003, les SRO sont remboursés en France pour les

nourrissons et enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhée aiguë, au prix de 6,20 euros pour un conditionnement d'au moins 10 sachets [9.10]. Pour être remboursables, les SRO doivent :

- ne contenir que des glucides (à l'exclusion du lactose), des électrolytes (sodium, potassium, chlore) et des agents alcalinisants (citrate ou bicarbonate) ;
- répondre aux spécifications suivantes, pour un sachet à dissoudre dans 200 mL d'eau :
 - sodium compris entre 50 et 60 mmol/L ;
 - potassium compris entre 20 et 25 mmol/L ;
 - agents alcalinisants : citrate compris entre 8 et 12 mmol/L, ou bicarbonate compris entre 24 et 36 mmol/L ;
 - osmolarité inférieure ou égale à 270 mOsm/L.

Des modifications de composition des SRO ont été proposées. Elles concernent la supplémentation en lactoferrine, lysozyme ou zinc (avec ou sans prébiotique associé), l'adjonction d'acides aminés (glycine, alanine, isoleucine ou glutamine, carburant préférentiel de l'entérocyte), pour permettre d'équilibrer la balance azotée et favoriser la réabsorption de sodium, et l'utilisation de saccharose (en raison du goût sucré pour optimiser l'acceptation), de polymères de glucose (dextrine-maltose ou amidon provenant de riz ou de blé), ou de miel pour augmenter l'apport énergétique avec une faible osmolarité [9.11]. Ces SRO modifiés ne sont pas plus efficaces que les SRO contenant uniquement

Tableau 9.2 Recommandations de composition (pour 1 litre reconstitué) des solutions de réhydratation orale de l'OMS et de l'ESPGHAN.

	OMS	ESPGHAN
Energie (kcal)	54	56-80
Osmolarité (mOsm/L)	245	200-250
Glucides totaux (g) :		
- glucose (g)	13,5	14-20
- dextrine-maltose (g)	–	–
- saccharose (g)	–	–
Sodium (mmol)	75	60
Potassium (mmol)	20	20
Bicarbonates (mmol)	–	–
Citrate (mmol)	10	10

du glucose et des ions [9.2]. L'aromatisation des SRO avec le jus de fruit ou le sirop favori de l'enfant doit être évitée car elle peut en modifier la composition en ions et augmenter l'osmolarité.

Mode d'utilisation du SRO

Les SRO ont longtemps été discrédités parce qu'ils ne réduisent pas immédiatement la diarrhée. Prendre le temps nécessaire pour expliquer aux parents les principes d'action et d'utilisation du SRO est essentiel : proposer souvent, sans limites de nombre ou de quantité (la soif étant le meilleur régulateur), fractionner en cas de vomissements, et hospitaliser s'ils persistent. Il faut débiter par petites quantités, en proposant initialement des prises très fréquentes, voire toutes les 1 à 2 minutes si l'enfant a très soif. Dès que la réhydratation est obtenue, des quantités plus importantes de liquide peuvent être proposées. Des vomissements de faible intensité, liés à une cétose de jeûne, ne contre-indiquent pas l'utilisation du SRO (au contraire, puisque l'apport en glucides va aider à corriger la cétose), sous réserve qu'ils disparaissent rapidement. En cas de vomissements, la réhydratation doit être interrompue pendant 5 à 10 minutes, et l'administration du SRO, donné bien frais, doit être plus lente. Il convient d'expliquer aux parents que la persistance de selles liquides n'est pas anormale ; elle ne signifie pas que le SRO est inefficace. Le fait que l'enfant émette souvent une selle au moment où il boit est dû au réflexe gastrocolique normal. La quantité de SRO varie selon l'âge et le poids du nourrisson, et l'intensité de la déshydratation. L'enfant boit *ad libitum* jusqu'à correction totale de la déshydratation. Certains nourrissons peuvent boire une quantité de SRO de l'ordre de 200 à 300 mL/kg en une journée.

Durée d'utilisation du SRO

La réintroduction de l'alimentation après 4 heures de réhydratation orale exclusive est aussi efficace et bien supportée qu'après 24 heures de réhydratation orale exclusive, avec un meilleur gain pondéral et sans que les complications et la pérennisation ou la récurrence précoce de la diarrhée, ne soient plus fréquents [9.2]. Si le nourrisson est peu ou pas déshydraté, ou si la déshydratation est corrigée, le refus du SRO est rapide, conduisant

alors à débiter la réalimentation. En cas de vomissements incoercibles ou d'exacerbation de la diarrhée, en général secondaires à une malabsorption intestinale du glucose, une hospitalisation est indispensable. En cas de choc, l'enfant doit recevoir un bolus IV de 20 mL/kg de sérum salé à 0,9 %, renouvelé si nécessaire. La réhydratation peut être tentée par sonde nasogastrique (SNG) avant d'envisager la voie IV. La réhydratation entérale par SNG est en effet aussi efficace que la réhydratation IV, avec une moindre fréquence d'événements indésirables et un séjour hospitalier plus court [9.2]. La réhydratation « rapide » par SNG (40-50 mL/kg en 3 à 6 heures) est aussi efficace que lorsqu'elle est réalisée sur une durée de 24 heures.

Réalimentation précoce

Mécanismes d'action

La réintroduction rapide de l'alimentation permet de diminuer les anomalies de la perméabilité intestinale, de faciliter la réparation de la muqueuse intestinale et le maintien de l'activité des disaccharidases (lactase et saccharase), et donc d'améliorer le gain pondéral.

Chez l'enfant allaité

Il existe un consensus pour poursuivre l'allaitement, en alternant les prises de SRO et les tétées. Chez l'enfant allaité exclusivement, il faut éviter pendant la période de diarrhée l'introduction de préparations pour nourrissons ou de suite contenant des protéines de lait ou de soja dans la crainte d'une sensibilisation à ces protéines, favorisée par l'immaturité immunitaire intestinale et l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Chez l'enfant nourri avec une préparation pour nourrissons ou de suite

Dès les années 1950, le Professeur Robert Debré prônait « une réalimentation à instaurer aussi rapidement que le permet l'état de l'enfant... sans tenir compte du caractère des selles, de façon à éviter toute inanition qui, si elle se prolongeait, risquerait de lui devenir funeste ».

Au cours d'une diarrhée d'origine virale, la destruction des entérocytes peut contribuer

à l'apparition d'une atrophie villositaire d'intensité variable. L'accélération du renouvellement cellulaire aboutit à la présence d'entérocytes immatures, entraînant une diminution des activités des disaccharidases, en particulier de la lactase. Il en résulte un risque augmenté d'intolérance secondaire au lactose, facilement confirmée par la mise en évidence d'un pH acide des selles, inférieur à 5. En fait, l'intolérance secondaire au lactose ne survient que dans 5 à 10 % des cas. Elle est plus fréquente en cas d'infection à *Rotavirus* et chez le nourrisson < 6 mois.

Une revue Cochrane, incluant 12 études réalisées chez des enfants âgés de moins de 10 ans a confirmé que la réalimentation précoce, débutée pendant ou immédiatement après la réhydratation orale, n'augmente pas le risque d'apparition de vomissements, de persistance de la diarrhée ou de recours à une réhydratation intraveineuse, ni la durée d'une éventuelle hospitalisation par rapport à la réalimentation débutée 20 à 48 heures après le début de la réhydratation [9.12]. Les nourrissons atteints de diarrhée aiguë peuvent recevoir pendant la réhydratation orale, ou au plus tard 4 à 6 heures après son début, la préparation pour nourrissons ou de suite qu'ils recevaient avant l'apparition de la diarrhée, à reconstitution normale d'emblée [9.13]. Lorsque l'alimentation était déjà diversifiée avant l'apparition de la diarrhée, l'utilisation d'aliments réputés antidiarrhéiques (carottes, pommes-coings, riz, pommes de terre, bananes) est conseillée.

Il n'y a pas lieu de proposer systématiquement une préparation sans lactose même si une revue Cochrane a montré que son utilisation pourrait être associée à une réduction modérée (18 heures) de la durée de la diarrhée et des risques d'échec du traitement. Ce constat n'était cependant observé que chez les enfants hospitalisés. L'utilisation d'une préparation sans lactose est justifiée pour une durée de 1 à 2 semaines en cas de diarrhée sévère, traînante ou récidivante, de terrain fragile sous-jacent ou de réapparition d'une diarrhée profuse après la réintroduction de la préparation habituelle, contenant du lactose, que recevait le nourrisson avant la diarrhée [9.13].

Chez l'enfant de moins de 6 mois, la prudence s'impose. À l'intolérance au lactose peut s'ajouter une malabsorption des graisses, une entéropathie exsudative voire une allergie aux protéines du lait de vache favorisée par l'augmentation de la

perméabilité intestinale, qui peuvent contribuer à l'apparition d'une diarrhée chronique, appelée « syndrome post-entéritique ». Aucune donnée ne permet de conclure à cet âge sur la meilleure attitude diététique à proposer. Certains auteurs proposent la réintroduction de la préparation habituelle alors que d'autres conseillent, surtout avant l'âge de 3-4 mois, l'utilisation systématique après la réhydratation orale d'une préparation à charge antigénique réduite, ne contenant pas de lactose, tel un hydrolysât de protéines voire, en cas d'échec, d'une préparation à base d'acides aminés.

Le yaourt a des avantages théoriques par rapport à l'utilisation des préparations à base de protéines du lait de vache : amélioration de l'absorption du lactose grâce à la lactase apportée par les ferments lactiques, diminution de la perméabilité intestinale et effet stimulant des fonctions immunitaires. Il a l'avantage d'être facilement fabriqué au domicile. Une méta-analyse de 4 essais cliniques réalisés chez des enfants hospitalisés a montré un meilleur gain pondéral avec le yaourt par rapport au placebo, mais aucune différence en ce qui concerne le poids et le nombre de selles, ni la durée de la diarrhée [9.14]. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants vus en ambulatoire.

Quel que soit l'âge, en cas de persistance de la diarrhée ou de retentissement nutritionnel sévère malgré l'utilisation des préparations sans lactose, des hydrolysats de protéines, beaucoup plus rarement des préparations à base d'acides aminés, le recours à la nutrition entérale à débit continu, voire à la nutrition parentérale exclusive, est justifié pendant quelques semaines. Cette situation est devenue exceptionnelle dans les pays industrialisés.

Traitement médicamenteux

Il complète le cas échéant la réhydratation orale mais ne s'y substitue pas.

Traitement antiémétique

Les vomissements, souvent liés au déficit énergétique, disparaissent en règle rapidement après le début de la réhydratation orale. Une revue Cochrane a montré que l'utilisation de l'ondansétron était associée à une diminution des vomissements, à un moindre recours

à la réhydratation IV et à une réduction du taux d'hospitalisations, mais aussi à une augmentation du débit de selles [9.15]. L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée en routine [9.2]. Il en est de même des autres antiémétiques, dont la dompéridone.

Traitement antidiarrhéique

Selon l'OMS, le critère idéal pour juger de l'efficacité d'un médicament antidiarrhéique est la mesure du débit des selles au cours d'études randomisées en double aveugle contre placebo. Un médicament est considéré antidiarrhéique s'il entraîne une diminution d'au moins 30 % du débit des selles par rapport à un placebo.

Seuls trois médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la diarrhée aiguë avant l'âge de 2 ans en France : *Lactobacillus* LB, diosmectite et racécadotril.

Zinc

Le zinc est essentiel pour la croissance, la synthèse protéique, la fonction cellulaire T et le développement des fonctions intestinales. Le lien entre diarrhée et déplétion en zinc est désormais bien établi. Dans les pays en développement, l'effet bénéfique d'une supplémentation en zinc sur la durée des épisodes de diarrhée aiguë et le nombre de selles a été démontré chez l'enfant âgé > 6 mois. L'OMS recommande au cours des diarrhées aiguës chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans une supplémentation en zinc d'une durée de 10 à 14 jours, à la dose de 10 mg/j chez les enfants < 6 mois et de 20 mg/j > 6 mois [9.1]. Dans les pays industrialisés, aucune donnée ne permet de recommander une telle supplémentation.

Lopéramide

Il possède une action antidiarrhéique par deux mécanismes : inhibition de la motricité intestinale et diminution de la sécrétion intestinale hydroélectrolytique. La survenue de plusieurs décès par iléus a conduit à le contre-indiquer formellement < 2 ans.

Racécadotril

Il s'agit d'un inhibiteur de l'enképhalinase intestinale qui possède une action antisécrétoire pure, sans effet sur la motricité intestinale. Une méta-analyse de 7 essais cliniques randomisés chez des enfants âgés de 1 mois

à 10 ans a conclu que le racécadotril diminuait la durée de la diarrhée, le nombre et le volume de selles, sans augmentation de la prévalence d'effets indésirables par rapport au placebo. La posologie est de 1,5 mg/kg/prise avec une prise d'emblée, puis trois prises réparties dans la journée [9.16].

Diosmectite

C'est une argile minérale qui possède un effet adsorbant et un pouvoir de fixation de bactéries et de toxines d'origine bactérienne (*Escherichia coli*, *Clostridium* sp, *Vibrio cholerae*) ou de virus (*Rotavirus*). Une méta-analyse de 13 essais cliniques randomisés chez des enfants âgés de 1 mois à 5 ans (dose quotidienne : 3-6 g) a montré que la diosmectite diminuait de 24 heures la durée de la diarrhée et augmentait le taux de guérison au 5^e jour [9.17].

Autres adsorbants

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de diosmectite associée au *Lactobacillus rhamnosus* GG, de pectine du kaolin ou d'attapulgitite [9.2].

Traitement par probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes non pathogènes vivants qui ont un bénéfice démontré pour la santé de l'hôte. L'ESPGHAN et l'ESPID ont conclu que *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* peuvent être utilisés avec une recommandation forte au cours des diarrhées aiguës de l'enfant [9.2, 9.18] (tab. 9.3). En ce qui concerne *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus* LB (association de *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii* inactivés par la chaleur), la recommandation est qualifiée de faible.

Lactobacillus rhamnosus GG

Une méta-analyse de 5 études réalisées en Europe a montré que *Lactobacillus* GG diminuait la durée de la diarrhée d'une trentaine d'heures [9.19].

Saccharomyces boulardii

Il s'agit d'une levure d'abord isolée du litchi et du fruit du mangoustan. Une méta-analyse de 22 études a montré que *Saccharomyces boulardii* diminuait la durée de la diarrhée d'une vingtaine d'heures et le

Tableau 9.3. Place des probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë de l'enfant (d'après [9.2]).

Souche(s)	Evidence scientifique	Recommandation	Dose
Probiotiques recommandés			
<i>Lactobacillus</i> GG	Faible	Forte	$\geq 10^{10}$ UFC/j (5 à 7 jours)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Faible	Forte	250-750 mg/j (5 à 7 jours)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Très faible	Faible	$10^8 - 4 \cdot 10^8$ UFC/j (5 à 7 jours)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB (tué par la chaleur)	Très faible	Faible	Au minimum 5 doses de 10^{10} UFC pendant 2 jours ; au maximum 9 doses de 10^{10} UFC pendant 4 à 5 jours
Probiotiques contre-indiqués			
<i>Enterococcus faecium</i> (souche SF68)	Faible	Forte	Receveur possible de gènes de résistance à la vancomycine

UFC : unités formant colonies.

nombre de selles aux 2^e et 3^e jours après le début de son utilisation [9.20].

***Lactobacillus* LB inactivé par la chaleur**

Il ne s'agit pas *stricto sensu* d'un probiotique puisque les germes ne sont pas vivants. Une méta-analyse de 4 études a montré que ce produit permet une diminution de la durée de la diarrhée d'une vingtaine d'heures, uniquement chez les enfants hospitalisés [9.21].

***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (et sa souche originale *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730)**

Une méta-analyse de 5 études chez des enfants hospitalisés âgés de 3 à 5 ans pour diarrhée aiguë a montré que ces probiotiques diminuaient la durée de la diarrhée d'une trentaine d'heures et augmentaient les chances de guérison au 3^e jour [9.22].

Traitement par prébiotiques/symbiotiques

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de prébiotiques ou de symbiotiques (association de prébiotiques et de probiotiques) au cours des diarrhées aiguës de l'enfant [9.2].

Traitement antibiotique

Dans les pays industrialisés, où la plupart (80-85 %) des diarrhées aiguës du nourrisson sont d'origine virale (*Rotavirus*), l'antibiothérapie a des indications très limitées, qui sont résumées dans le **tableau 9.4** [9.2, 9.4].

En cas de diarrhée à *Shigella* sp, l'antibiothérapie permet de diminuer la durée de la diarrhée et de la fièvre, et le risque de complications (syndrome hémolytique et urémique) et de portage du germe. Le traitement recommandé est l'azithromycine. En cas de diarrhée à *Salmonella* sp, le traitement antibiotique n'a pas d'efficacité sur la symptomatologie clinique, ni le risque de complications ou de portage du germe. L'antibiothérapie est limitée aux enfants à risque (nourrissons < 3 mois, sepsis, déficit immunitaire primitif ou acquis, drépanocytose, bactériémie), ou à la présence d'un syndrome toxi-infectieux sévère. Pour la diarrhée à *Campylobacter* sp, les indications du traitement antibiotique sont identiques à celles de la diarrhée à *Salmonella* sp, à l'exception de la drépanocytose. Seul le traitement précoce, débuté pendant les premiers jours de la maladie, réduit la symptomatologie clinique. Le traitement recommandé est l'azithromycine. Les antibiotiques ne doivent pas être systématiquement prescrits dans les infections à

Tableau 9.4. Modalités du traitement antibiotique dans la diarrhée aiguë du nourrisson d'origine bactérienne ou parasitaire (d'après [9.2] et [9.4]).

Agent pathogène	Indication(s) de l'antibiothérapie	Antibiotique préférentiel (traitement initial)	Alternatives
<i>Shigella</i> sp	Toute infection prouvée	Azithromycine PO : 20 mg/kg/j (max. : 500 mg) pendant 3 jours	Ciprofloxacine PO : 10-15 mg/kg x 2/j pendant 3 jours (max. : 1 500 mg/j), ou ceftriaxone IVL : 50 mg/kg/j (max. : 2 g) pendant 3 jours
<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i> ou <i>paratyphi</i> ; âge < 3 mois ; sepsis ; drépanocytose ou immunodépression ; bactériémie	Ceftriaxone IVL : 50 mg/kg/j pendant 3-5 jours (max. : 2 g/j)	Ciprofloxacine PO : 15 mg/kg x 2/j, ou IV : 10 mg/kg x 2/j pendant 3-5 jours (max. : 1 500 mg)
<i>Campylobacter</i> sp	Âge < 3 mois ; sepsis ; immunodépression ; bactériémie	Azithromycine PO : 20 mg/kg/j (max. : 500 mg/j) pendant 3 jours	Ciprofloxacine PO : 10-15 mg/kg x 2/j pendant 5 jours (max. : 1 500 mg)
<i>Escherichia coli</i> producteur de shigatoxines	Pas d'indication à l'antibiothérapie		
<i>Escherichia coli</i> entérotoxigène	Toute infection prouvée, surtout en cas de diarrhée « du voyageur. »	Azithromycine PO : 10-20 mg/kg/j (max. : 500 mg) pendant 3 jours	Ciprofloxacine PO : 10-15 mg/kg x 2/j pendant 3 jours (max. : 1 500 mg)
<i>Clostridium difficile</i> (recherche de toxines A et B)	La présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf obstruction intestinale Première mesure : arrêt du traitement antibiotique ayant précédé l'infection à <i>C. difficile</i> Antibiothérapie spécifique en cas de persistance d'une diarrhée modérée à sévère	Métronidazole PO : 15 mg/kg x 2/j (max. : 1,5 g) pendant 10 jours	Vancomycine PO : 10 mg/kg x 4/j pendant 10 jours
<i>Yersinia</i>	Âge < 3 mois ; sepsis ; immunodépression ; bactériémie	Cotrimoxazole PO : 15 mg de sulfaméthoxazole/kg x 2/j	Ceftriaxone IVL : 50 mg/kg/j pendant 3 jours (max. : 2 g)
<i>Giardia lamblia</i>	Toute infection prouvée	Métronidazole PO : 10-15 mg/kg x 3/j (max. : 1,5 g) pendant 5 jours	Tinidazole : 50-70 mg/kg en prise unique, ou albendazole : 400 mg/j pendant 3-5 j, ou ornidazole : 30 mg/kg/j pendant 5 jours
<i>Entamoeba histolytica</i>	Toute infection prouvée	Métronidazole PO : 10-15 mg/kg x 3/j (max. : 1,5 g) pendant 7-10 jours	Tinidazole : 50 mg/kg pendant 3-5 jours, ou ornidazole : 30 mg/kg/j pendant 7 jours

PO : per os ; IV : intraveineux ; IVL : intraveineux lent ; max. : dose maximale quotidienne.

E. coli. Ils ne sont pas recommandés pour les *E. coli* producteurs de shigatoxines. La présence de toxines A et B de *Clostridium difficile* dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf obstruction intestinale. L'arrêt du traitement antibiotique en cours est le plus souvent suffisant en cas d'infection avérée à *Clostridium difficile*. Si nécessaire, le métronidazole par voie orale est prescrit en première intention.

Traitement antiseptique

Les antiseptiques intestinaux n'ont aucune place dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant.

Traitement préventif

L'allaitement maternel est associé à une diminution de l'ordre de 65 % du risque de diarrhée aiguë infectieuse, qui persiste pendant les 2-3 mois suivant l'arrêt de l'allaitement.

Deux vaccins atténués anti-*Rotavirus*, administrés par voie orale, sont disponibles en France. Il s'agit du Rotarix® et du RotaTeq®, qui ont obtenu une AMM européenne en 2006. Leur efficacité est de l'ordre de 70 % vis-à-vis de toutes les diarrhées à *Rotavirus* et de près de 100 % vis-à-vis des formes sévères de diarrhée à *Rotavirus*. Les contre-indications sont représentées par des antécédents d'invagination intestinale aiguë et de malformation du tube digestif. Le Rotarix® est administré en deux doses (2 et 3 mois de vie) et le RotaTeq® en trois doses (2, 3 et 4 mois de vie). Ces vaccins peuvent être coadministrés avec les vaccins du calendrier vaccinal 2015. Cette vaccination, recommandée par le Groupe de pathologie infectieuse de la Société française de pédiatrie et l'Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) en 2012 [9.23], n'est pas remboursée en France, alors que son coût total est d'environ 150 euros. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en novembre 2013 la vaccination anti-*Rotavirus* des nourrissons âgés de moins de 6 mois sous condition d'un ratio coût-efficacité acceptable [9.24]. « Du fait de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'invagination intestinale aiguë (décès, résections) probablement liée à une prise en charge tardive et ne pouvant exclure

que de telles situations se reproduisent », le HCSP a suspendu sa recommandation en avril 2015 [9.25]. Il a également indiqué que « si cette vaccination était pratiquée à titre individuel et dans le cadre de son AMM, le médecin devait informer la famille de l'enfant vacciné du risque d'invagination intestinale aiguë et des manifestations cliniques devant motiver une consultation en urgence ».

La prévention des DAA a fait l'objet de recommandations du Groupe de travail sur les probiotiques de l'ESPGHAN [9.26]. Si la prescription de probiotiques est envisagée en raison de facteurs de risque comme la classe d'antibiotiques, la durée du traitement antibiotique, l'âge, la nécessité d'une hospitalisation, des comorbidités ou des antécédents de DAA, l'ESPGHAN recommande l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG ou de *Saccharomyces boulardii* [9.26-9.28]. S'il s'agit de la prévention d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile*, l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* est recommandée [9.26].

La réduction du risque de diarrhées infectieuses nosocomiales, en particulier virales, repose sur l'amélioration de l'accueil et des circuits dans les services d'urgences, des conditions d'hospitalisation, et le respect des mesures d'isolement et de désinfection, notamment le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique.

La prescription de SRO doit être systématique pour toutes les familles dès la sortie de la maternité, accompagnée de conseils pour leur utilisation, qui sont idéalement renouvelés à chaque consultation.

Conclusion

Le suivi des recommandations sur la prise en charge de la diarrhée aiguë chez l'enfant s'est amélioré, mais il est perfectible. Une enquête italienne a montré que beaucoup d'hospitalisations étaient encore injustifiées, tout comme les modifications diététiques, la réalisation d'examens complémentaires et les prescriptions de probiotiques ou d'antibiotiques [9.29]. En France, une enquête auprès des médecins généralistes du département du Finistère a révélé que la prescription de SRO n'était systématiquement proposée que par la moitié des praticiens [9.30].

Références

- [9.1] World Health Organization. Media centre. Diarrhoeal disease. Fact sheet N° 330. April 2013. Disponible : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/ (accès le 25 février 2016).
- [9.2] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 59 : 132-52.
- [9.3] Duman M, Gencpinar P, Biçmen M et al. Fecal calprotectin: can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children? *Am J Emerg Med* 2015 ; 33 : 1436-9.
- [9.4] Raymond J, Cohen R, Bellaïche M. Quelle diarrhée justifie ou contre-indique un traitement antibiotique ? *Arch Pediatr* 2015 ; 22 (Suppl. 1) : 117-9.
- [9.5] Turck D, Bernet JP, Marx et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; 37 : 22-6.
- [9.6] Suh JS, Hahn WH, Choo BS. Recent advances of oral rehydration therapy (ORT). *Electrolyte Blood Press* 2010 ; 8 : 82-6.
- [9.7] Hartling L, Bellemare S, Wiebe N et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (3) : CD004390.
- [9.8] Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; (1) : CD002847.
- [9.9] Alam NH, Hamadani JD, Dewan N et al. Efficacy and safety of a modified oral rehydration solution (ReSoMaL) in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhea. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 614-9.
- [9.10] Arrêté du 10 octobre 2003 modifiant les titres I^{er}, II et III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article 165-1 du Code de la sécurité sociale. *Journal Officiel de la République Française* du 22 octobre 2003, 17967-8.
- [9.11] Piescik-Lech M, Shamir R, Guarino A et al. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 289-303.
- [9.12] Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (7) : CD007296.
- [9.13] MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (10) : CD005433.
- [9.14] Patro-Golab B, Shamir R, Szajewska H. Yogurt for treating acute gastroenteritis in children: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015 ; 34 : 818-24.
- [9.15] Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (9) : CD005506.
- [9.16] Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child* 2016 ; 101 : 234-40.
- [9.17] Das RR, Sankar J, Naik SS. Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015 ; 100 : 704-12.
- [9.18] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. The use of probiotics for the management of acute gastroenteritis. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 531-9.
- [9.19] Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M et al. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 467-76.
- [9.20] Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014 ; 134 : e176-e191.
- [9.21] Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr* 2014 ; 103 : 249-55.
- [9.22] Szajewska H, Urbanska M, Chmielewska A et al. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benefic Microbes* 2014 ; 24 : 1-9.
- [9.23] Dommergues MA, Gaudelus J, Weil-Olivier C et al. La vaccination rotavirus en 2012. Position du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA). *Arch Pediatr* 2012 ; 19 (Suppl. 3) : S150-S7.
- [9.24] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations. Avis du 29 novembre 2013. Disponible : www.hcsp.fr (accès le 25 février 2016).
- [9.25] Haut Conseil de la santé publique. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. Avis du 21 avril 2015. Disponible : www.hcsp.fr (accès le 25 février 2016).
- [9.26] Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated

diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016 ; 62 : 495-506.

[9.27] Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. Aliment Pharmacol Ther 2015 ; 42 : 1149-57.

[9.28] Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated

diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2015 ; 42 : 793-801.

[9.29] Lo Vecchio A, Liguoro I, Bruzzese D et al. Adherence to guidelines for management of children hospitalized for acute diarrhea. Pediatr Infect Dis J 2014 ; 33 : 1103-8.

[9.30] Vic P, Pouliquen-Coquet M, Hébert J et al. Diarrhées aiguës du nourrisson : évaluation des pratiques des médecins généralistes. Arch Pediatr 2016 ; 23 : 110-1.

Maladie cœliaque

Thierry Lamireau, Jean-Pierre Olives

Points essentiels

- La maladie cœliaque est une maladie dysimmunitaire systémique, induite par la consommation de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés.
- Sa prévalence se situe autour de 1 % dans la population générale, et peut aller jusqu'à 20 % dans les groupes à risque.
- La maladie peut être latente pendant de nombreuses années, avec présence d'anticorps, mais sans atrophie villositaire intestinale, avant de passer progressivement au stade de maladie active, symptomatique ou silencieuse, avec présence d'anticorps et atrophie villositaire.
- La forme classique, qui se manifeste par une diarrhée chronique avec dénutrition reste rare, à côté des formes frustes ou atypiques, qui sont plus fréquentes et souvent méconnues.
- Dans les formes symptomatiques, la présence concomitante d'une élévation du taux des IgA antitransglutaminase à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, d'IgA anti-endomysium et d'un groupe HLA à risque (DQ2/DQ8) permet de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque sans réaliser de biopsie intestinale.
- La biopsie intestinale est indispensable pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque lorsque l'élévation du taux des IgA antitransglutaminase est inférieure à 10 fois la limite supérieure

○○○

de la normale, dans les formes silencieuses, frustes ou atypiques et dans les cas douteux. Elle montre une atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale associée à une augmentation des lymphocytes interépithéliaux.

→ Il est conseillé de faire un dépistage ciblé de la maladie cœliaque par un dosage des IgA antitransglutaminase dans les populations à risque.

→ Le régime sans gluten strict est le seul traitement efficace. Il ne doit pas être débuté avant d'avoir une certitude diagnostique.

→ Le régime sans gluten bien conduit permet une disparition des symptômes et prévient l'apparition de complications comme l'ostéoporose, certaines maladies auto-immunes ou certains cancers.

La maladie cœliaque était classiquement définie comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé, de l'orge et du seigle. À côté de cette forme typique du nourrisson, dont le diagnostic reposait sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, le développement de marqueurs sérologiques a révélé l'incidence élevée des formes frustes, paucisymptomatiques, silencieuses voire latentes, faisant de la maladie cœliaque et des manifestations non digestives de l'intolérance au gluten des pathologies fréquentes. Ce changement de visage de la maladie cœliaque s'accompagne d'une évolution des stratégies diagnostiques et de la définition

de la maladie elle-même. Actuellement, la maladie cœliaque doit être comprise comme une maladie dysimmunitaire systémique, initiée par la gliadine et les prolamines proches, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, et caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques, de groupe HLA DQ2 ou DQ8, et d'une entéropathie [10.1].

Physiopathologie

Le gluten, dont l'ingestion habituelle est de l'ordre de 10 à 15 g/j, n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés [10.2] (il convient cependant de ne pas méconnaître l'allergie à la farine de blé qui est une affection complètement différente). Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine, riches en proline, sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Ces séquences sont absorbées par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine.

Le rôle respectif de la transglutaminase tissulaire et des molécules HLA-DQ2 et DQ8 dans la reconnaissance des peptides de la gliadine a été précisé [10.3] : la transglutaminase tissulaire transforme par désamidation les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA-DQ2 (DQ α 1*05/DQ β 1*02), ou DQ8 (DQ α 1*0301/DQ β 1*0302) qui sont situées à la surface des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. Ces peptides désamidés sont reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines comme l'interféron γ , l'IL-4 et le TNF- α , responsables des lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire.

Plus de 90 % des malades cœliaques expriment le génotype HLA-DQ2 (DQ α 1*05/DQ β 1*02), alors que les 5 à 10 % restant possèdent le génotype DQ8 (DQ α 1*0301/DQ β 1*0302). Le statut homozygote pour HLA-DQ2 multiplierait par 5 à 20 le risque d'évoluer vers une maladie symptomatique par rapport au statut hétérozygote. Cette prédisposition est toutefois fréquente, elle concerne 30 à 40 % de la population générale, ce qui suggère l'implication d'autres facteurs. D'autres

gènes peuvent favoriser la progression de la maladie et la survenue de complications à long terme, notamment CD28/CTLA4/ICOS 2q33, 15q26, IDDM17, 5qter. Des facteurs non génétiques interviennent dans l'évolution de la maladie cœliaque, en particulier chez le jeune enfant [10.4]. Les infections intestinales, notamment à *adénovirus* et à *rotavirus* qui altèrent la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, pourraient entraîner une augmentation de la perméabilité, de l'expression d'HLA-DQ et de la concentration de transglutaminase tissulaire, et favoriser ainsi le développement de la maladie.

En 2005, une étude observationnelle américaine a mis en évidence une relation inattendue entre l'âge d'introduction du gluten et la présence d'IgA antitransglutaminase chez des sujets à risque de maladie cœliaque [10.5]. L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois ou après l'âge de 7 mois était associée à une augmentation du risque de développer des marqueurs sériques de la maladie pendant les 10 premières années de la vie par rapport à une introduction entre 3 et 7 mois. Deux études randomisées récentes, de méthodologie beaucoup plus robuste, n'ont pas confirmé ces résultats [10.6, 10.7].

Une méta-analyse de six études observationnelles a conclu à une réduction de moitié du risque d'apparition d'une maladie cœliaque chez les enfants allaités au moment de l'introduction du gluten par rapport aux enfants non allaités [10.8]. Plusieurs hypothèses ont été émises : moindre quantité de gluten consommée en raison de la poursuite de l'allaitement ; prévention des infections gastro-intestinales et effet immunomodulateur du lait de femme interférant entre les peptides toxiques du gluten et le système muqueux intestinal. Les deux études randomisées précitées n'ont pas confirmé cet effet préventif de l'allaitement [10.6, 10.7].

La quantité de gluten introduite pourrait aussi jouer un rôle. Dans les années 1980, la prévalence de la maladie cœliaque en Suède était 12 fois plus élevée qu'au Danemark. En raison de recommandations propres à la Suède, la quantité de gluten ingérée par les nourrissons y était beaucoup plus élevée qu'au Danemark (respectivement 4 400 et 100 mg à 8 mois, et 3 600 et 900 mg à 12 mois) [10.9].

Les recommandations actuelles sont de ne pas introduire le gluten avant 4 mois et de débiter par de faibles quantités [10.10, 10.11].

Épidémiologie

La prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 1/2 500 et 1/3 000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses sur le plan clinique, ou ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues [10.4]. Les études séroépidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée, il existe 3 à 7 cas non diagnostiqués [10.12]. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque varie de 0,7 à 2 % dans la population générale, mais elle est de 3 à 6 % chez les diabétiques de type 1, de 10 à 20 % chez les apparentés du premier degré d'un malade cœliaque, de 3 à 15 % chez les sujets ayant une anémie ferriprive, de 1 à 3 % en cas d'ostéoporose [10.4]. La fréquence varie selon l'origine ethnique. Elle serait 3 fois plus importante chez les hispaniques américains que chez les blancs non hispaniques. Des incidences proches de celles de l'Europe ou des États-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud-Est et en Afrique noire.

L'incidence (nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population) de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9, voire 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants [10.13]. Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement la meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques. Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des modalités de la diversification alimentaire pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie [10.12].

Clinique : le nouveau visage de la maladie cœliaque [10.14, 10.15]

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges de la vie [10.16].

Dans sa forme classique, la maladie cœliaque débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles

abondantes en « bouse de vache », accompagnée d'une anorexie, d'une apathie. L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition avec une fonte des masses musculaires et du tissu adipeux. Le retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids, parfois associée à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale. Une décompensation « aiguë » est possible avec selles liquides, vomissements, déshydratation. Plus rarement, une entéropathie exsudative, avec hypoalbuminémie et œdèmes masquant la perte de poids, peut être au premier plan.

Les deux dernières décennies ont révélé l'existence de formes atypiques ou frustes qui s'avèrent plus fréquentes que la forme classique. Elles correspondent à des symptômes digestifs modérés ou à des signes extradiigestifs (**tab. 10.1**) ; elles doivent être connues des praticiens et recherchées par la sérologie.

De nombreuses pathologies peuvent être associées à la maladie cœliaque (**tab. 10.2**), et conduire à son diagnostic ou apparaître au cours de son suivi [10.15].

Tableau 10.1 Symptômes frustes ou atypiques pouvant révéler une maladie cœliaque.

- Selles irrégulières
- Constipation chronique
- Appétit diminué
- Douleurs abdominales récidivantes
- Prise de poids médiocre
- Retard de croissance
- Retard pubertaire, aménorrhée
- Fatigue chronique
- Anémie ferriprive réfractaire
- Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie
- Syndrome hémorragique
- Aphtose buccale récidivante
- Hypoplasie de l'émail dentaire
- Eruption herpétiforme
- Augmentation des transaminases

Tableau 10.2 Situations à risque augmenté de maladie cœliaque.

- Diabète de type I
- Déficit en IgA
- Trisomie 21
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Williams
- Hépatite et cholangiopathie auto-immune
- Thyroïdite auto-immune
- Apparentés du 1^{er} degré

Diagnostic

Des perturbations biologiques orientent généralement, mais pas toujours, vers un syndrome de malabsorption. Il est fréquemment noté une anémie par carence en fer et/ou en folates, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie, une baisse du taux de prothrombine et des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Dans les formes sévères avec malnutrition, des perturbations des taux plasmatiques d'acides aminés sont observées, qui peuvent contribuer à l'apparition de modifications du caractère et du comportement ou de signes neurologiques.

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques (**tab. 10.1**). L'interprétation des résultats doit tenir compte de l'âge de l'enfant, du taux sérique d'IgA, du niveau de consommation de gluten et d'un éventuel traitement immunosuppresseur en cours. Les anticorps antigliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. En raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés, ni remboursés [10.17]. La recherche d'IgA anti-endomysium (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses. Les anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-TG2), détectés facilement par une technique ELISA, ont une excellente sensibilité (85 à 98 %) et spécificité (94 à 98 %). Plus récemment, des anticorps anti-DGP (peptide déamidé de la gliadine) ont été mis en évidence dans la maladie cœliaque, mais leur performance diagnostique est en cours d'évaluation. Les recommandations actuelles [10.1, 10.17] préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-TG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-EMA n'est préconisée qu'en deuxième intention. Il est indispensable d'y associer un dosage pondéral des immunoglobulines car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA (IgA < 0,2 g/L), présent chez environ 2 % des sujets intolérants au gluten. Dans ce cas, il est recommandé de rechercher les IgG anti-TG2 et IgG anti-EMA, et de réaliser une biopsie intestinale. En cas de marqueurs

sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera envisagé de rechercher les groupes HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents [10.1].

Des tests de diagnostic rapide se développent, utilisant la recherche d'IgA anti-TG2 dans la salive ou sur un microprélèvement sanguin. De lecture facile, ils permettent d'obtenir un résultat en 5 minutes, qui nécessite d'être confirmé par un dosage quantitatif en cas de positivité. Leur utilisation en routine ou pour des protocoles de dépistage au sein de cohortes demande à être validée par des études de grande envergure.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten. Il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du 2^e ou 3^e duodénum. La biopsie montre une atrophie villositaire totale ou subtotale (grades 2 ou 3 de la classification de Marsh) (**fig. 10.1**), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (supérieure à 40 %) [10.18]. Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques. Il faut donc insister auprès des praticiens sur la nécessité d'adresser au spécialiste les enfants suspects de maladie cœliaque avant toute modification de l'alimentation. L'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut être observée dans d'autres pathologies (**tab. 10.3**) ; en revanche, une augmentation des lymphocytes interépithéliaux au-delà de 35 % renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque.

La disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten viendront confirmer le diagnostic de maladie cœliaque. L'épreuve de réintroduction du gluten n'est pas nécessaire, hormis en cas de doute diagnostique (*voir infra*).

La certitude du diagnostic de maladie cœliaque doit être acquise avant la mise en route du régime sans gluten, en raison de son coût et de ses contraintes. La stratégie diagnostique proposée par la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatriques (ESPGAN), reconnue et appliquée depuis 1990, indiquait que le diagnostic peut être établi à partir d'une suspicion ou d'une histoire

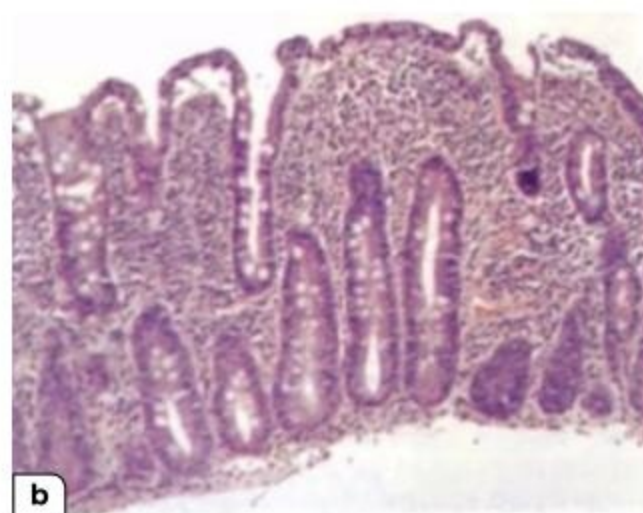
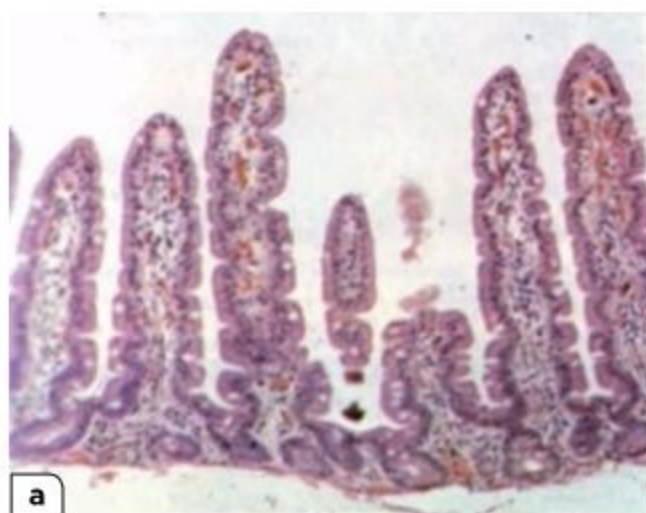


Figure 10.1 Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque : **a** : muqueuse normale ; **b** : atrophie villositaire totale.

clinique évocatrice, si le sujet présentait à la fois une positivité des anticorps avec une atrophie villositaire intestinale, associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux et une rémission nette des symptômes après mise au régime sans gluten [10.19].

La fiabilité des anticorps spécifiques et la détermination des groupes HLA ont permis

une simplification de la procédure diagnostique. Des études ont montré que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique et des anticorps anti-TG2 très positifs (taux supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale) [10.20, 10.21]. Dans ces formes classiques, les dernières recommandations de l'ESPGHAN préconisent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten. Cette démarche doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastroentérologie pédiatrique, après avoir conforté le diagnostic par la positivité des anticorps anti-EMA et la vérification que le sujet possède bien les déterminants HLA-DQ2 ou DQ8 [10.1].

L'histologie intestinale reste un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologie fruste ou atypique, ou associées à un déficit en IgA, et les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs). La haute valeur prédictive négative des gènes de susceptibilité HLA-DQ2/DQ8, peut être utile pour écarter le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux (discordance des anticorps, lésions histologiques non typiques), ou dans les populations à risque (tab. 10.2) [10.20, 10.21]. En cas de lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de maladie cœliaque chez un sujet HLA-DQ2/DQ8 négatif, d'autres pathologies intestinales doivent être recherchées (tab. 10.3).

Une épreuve de réintroduction du gluten est souvent nécessaire chez les sujets HLA-DQ2 ou DQ8 ayant été mis au régime sans gluten sans certitude diagnostique. Après avoir vérifié la normalité de l'histologie

Tableau 10.3. Principales causes d'atrophie villositaire intestinale.

Maladie cœliaque
Intolérance aux protéines du lait de vache
Malnutrition protéino-énergétique
Maladie de Crohn
Causes dysimmunitaires
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie des chaînes alpha • Déficit en IgA • Hypogammaglobulinémie • VIH • Gastroentérite à éosinophiles • Entéropathies auto-immunes • Réaction du greffon contre l'hôte • Rejet de greffe intestinale
Causes inflammatoires
<ul style="list-style-type: none"> • Pullulation microbienne • Giardiase • Rotavirus, adénovirus • Cryptosporidiose, microsporidiose, strongyloïdose • Tuberculose
Divers
<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie microvillositaire • Dysplasie épithéliale • Abêtalipoprotéïnémie

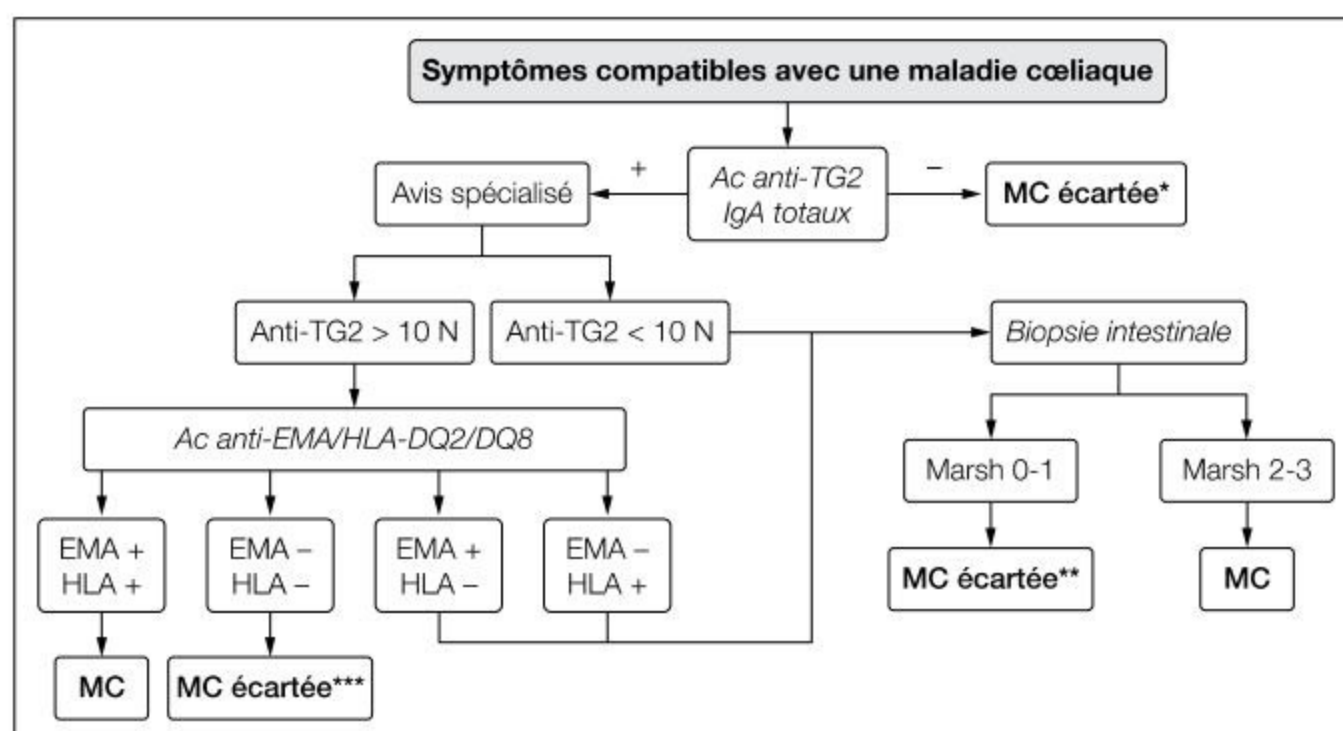
intestinale sous régime, le gluten est repris progressivement dans l'alimentation (environ 15 g/j). En cas de réapparition de symptômes et/ou d'anticorps anti-TG2 positifs, le diagnostic de rechute de maladie cœliaque doit être confirmé par la biopsie intestinale. En l'absence de symptômes, une biopsie est recommandée de façon systématique après 2 ans de régime normal. Cette épreuve de rechute, qui doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastroentérologie pédiatrique, est déconseillée avant l'âge de 5 ans et pendant la puberté.

La **figure 10.2** résume les stratégies diagnostiques à adopter chez les sujets symptomatiques.

Spectre de la maladie cœliaque

Le modèle de l'iceberg (**fig. 10.3**) de la maladie cœliaque illustre qu'un stade de maladie *latente*, ne s'exprimant pas sur le

plan clinique, précède celui de maladie active [10.22]. Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être observés dans la muqueuse intestinale et les anticorps spécifiques sont présents. Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement, signant le passage à la *forme symptomatique* de la maladie. Cette forme active est caractérisée par la présence de symptômes digestifs ou extradiigestifs, d'une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes et d'anticorps circulants. Les formes atypiques, faites de symptômes extradiigestifs ou digestifs mais non spécifiques, sont les plus fréquentes [10.16]. La maladie cœliaque *silencieuse* est caractérisée par la présence d'anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA-DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques. Cependant, un interrogatoire minutieux révèle souvent des signes digestifs frustes ou un déficit de taille chez



MC : maladie cœliaque ; Ac anti-TG2 : anticorps antitransglutaminase ; N : normale ; Ac anti-EMA : anticorps anti-endomysium ; EMA + : présence d'anticorps anti-endomysium ; EMA - : absence d'anticorps anti-endomysium.
 * Ne pas écarter le diagnostic de maladie cœliaque en cas de déficit en IgA (< 0,2 g/L), d'âge inférieur à 2 ans, de faible consommation de gluten, de traitement immunosuppresseur, de symptômes sévères ou de pathologie associée.

** Envisager un faux positif des Ac anti-TG2 ou un faux négatif de la biopsie : surveillance clinique, réévaluer les Ac, HLA-DQ2/DQ8, et biopsie.

*** Envisager un faux positif des Ac anti-TG2.

Figure 10.2 Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque (modifié d'après [10.1]).

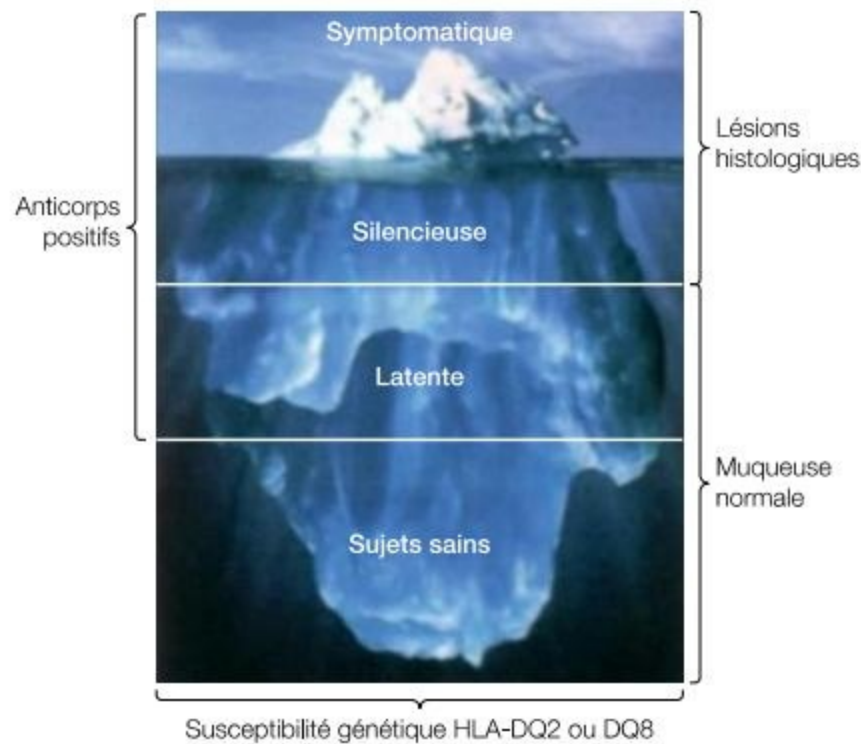


Figure 10.3. Le modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque.

l'enfant [10.23]. Ces formes paucisymptomatiques peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou d'une ostéoporose.

Au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse, puis la maladie symptomatique qui peut se révéler à tout âge. Parmi la population génétiquement prédisposée (HLA-DQ2 ou DQ8), cette évolution est très variable. Certains sujets développent rapidement une maladie bruyante réalisant le tableau classique du petit enfant, d'autres présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte, voire au 3^e âge, certains adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis que la majorité restera au stade de maladie cœliaque latente pendant toute la vie. Le régime sans gluten strict entraîne une disparition des anticorps spécifiques et une normalisation de l'histologie. En l'absence de régime, le processus pathologique, associant les lésions d'atrophie villositaire intestinale et les stigmates d'auto-immunité sérologiques et/ou intramuqueux, persiste le plus souvent. Il a été montré chez les sujets cœliaques adultes non traités un sur-risque de maladie auto-immune, de cancer du tube digestif, notamment de lymphome, et une augmentation globale de la mortalité [10.24, 10.25]. Ce sur-risque est discuté en cas de maladie silencieuse [10.26].

Dépistage : vers un dépistage ciblé de la maladie cœliaque

Le dépistage systématique de la maladie cœliaque dans la population générale se heurte à de nombreux obstacles : l'âge pour le pratiquer par une recherche des anticorps, sachant que la maladie peut apparaître pendant l'enfance, à l'adolescence, à l'âge adulte, voire chez les personnes âgées ; le manque de spécificité si on utilise la recherche de HLA-DQ2/DQ8 présents chez 30 à 40 % de la population, alors que la maladie ne s'exprime que chez une minorité de sujets (environ 1 %) ; l'intérêt d'un régime sans gluten, notamment pour la prévention des complications, est incertain en cas de maladie silencieuse. Comme le dépistage systématique identifierait des sujets asymptomatiques, il est très probable que l'observance du régime strict chez ces sujets soit médiocre.

La tendance actuelle est de favoriser un diagnostic plus précoce par une meilleure connaissance des praticiens, des formes atypiques ou peu symptomatiques, et de faire un dépistage ciblé dans les populations à risque [10.27] : famille proche d'un cas index, maladies auto-immunes (diabète de type 1, dermatite herpétiforme, thyroïdite...), certaines pathologies associées (diabète, déficit en IgA, trisomie 21, syndrome de Turner...).

Traitement : le régime sans gluten

Actuellement, le traitement demeure exclusivement diététique : le régime sans gluten strict. Celui-ci nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle, de l'orge. Le riz et le maïs sont autorisés. La consommation d'avoine est possible sous réserve qu'il n'ait pas été contaminé sur la chaîne de production alimentaire par du blé, du seigle ou de l'orge. Elle permet de rendre le régime moins monotone, en particulier pour le petit-déjeuner, et contribue à équilibrer un régime sinon trop limité en fibres. L'alimentation peut être normale par ailleurs, hormis une exclusion du lactose parfois nécessaire pendant quelques semaines en cas de diarrhée très sévère. L'aide d'une diététicienne est indispensable à la mise en route du régime. L'Association française des intolérants au gluten (www.afdiag.fr) fournit des informations très utiles pour aider les familles dans le suivi du régime. Les enfants doivent pouvoir suivre leur régime à la cantine, généralement après élaboration d'un projet d'accueil individualisé (PAI), parfois grâce à la confection de repas spéciaux par la cuisine de l'école, ou le plus souvent en emportant des paniers repas confectionnés par les parents. Malgré une réalisation plus facile en pratique grâce à la disponibilité de nombreux produits sans gluten, le régime sans gluten retentit sur la vie quotidienne, peut être source de frustration, voire de dépression, et est souvent vécu comme « désocialisant », notamment chez les adolescents. De nombreuses études chez l'adolescent et l'adulte montrent qu'à terme le régime est mal suivi par 10 à 40 % des malades, d'où l'importance de consultations systématiques annuelles ou biannuelles avec le médecin et la diététicienne pour maintenir une bonne observance du régime.

Avec un régime bien conduit, les anticorps disparaissent en 1 an environ, et doivent rester négatifs. La surveillance d'un enfant sous régime sans gluten doit vérifier le bon état nutritionnel, la régularité de la croissance staturopondérale, le bon déroulement de la puberté et la négativité des anticorps.

L'indication du régime sans gluten est indiscutable dans la maladie symptomatique, typique ou atypique. L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire ; en particulier chez le jeune enfant : en quelques

jours les troubles du comportement disparaissent et l'appétit revient, puis les selles se normalisent progressivement ; la courbe pondérale se redresse et l'état trophique s'améliore dans les semaines qui suivent alors que le rattrapage statural est généralement retardé de 2 à 3 mois. Les signes biologiques de malabsorption disparaissent en quelques mois après supplémentation adéquate en vitamines et oligoéléments, et après environ 1 an de régime sans gluten, la minéralisation osseuse étudiée par absorptiométrie biphotonique et la muqueuse intestinale sont le plus souvent normalisées. Il n'y a pas pour autant de justification à réaliser une biopsie intestinale de contrôle en cas de normalisation clinique et sérologique. Le régime supprime les symptômes et les conséquences de la maladie mais ne la guérit pas, la sensibilité au gluten, en grande partie génétiquement déterminée, persistant *a priori* toute la vie. Dans de rares cas, la reprise d'un régime normal à l'adolescence ne donne lieu à aucune manifestation clinique ou biologique, mais la rechute peut survenir de façon retardée, notamment après passage à l'âge adulte. Dans les autres cas, la reprise d'une alimentation contenant du gluten est suivie de rechutes biologiques et/ou histologiques, qui s'accompagnent de déminéralisation osseuse et exposent à des pathologies associées. Il existe un consensus en faveur du maintien du régime sans gluten à vie en raison de son effet préventif sur la survenue des principales complications, notamment l'ostéoporose, les maladies auto-immunes et les cancers [10.28, 10.29].

En cas de maladie silencieuse (anticorps positifs et atrophie villositaire), découverte à l'occasion d'un dépistage dans une famille d'un malade cœliaque ou chez un malade à risque, atteint d'une maladie auto-immune partageant le même terrain génétique (diabète insulino-dépendant, dermatite herpétiforme...), il convient de rechercher tout signe clinique même minime (douleurs abdominales, asthénie, perte d'appétit, épisodes de diarrhée jugés banals, ralentissement de la croissance...), biologique (anémie, carence en fer, en folates ou en vitamine D...), ou osseux (baisse de la minéralisation osseuse mesurée), qui signifieraient que la maladie n'est en fait pas complètement silencieuse et justifieraient sans le moindre doute la mise sous régime [10.30]. En l'absence de toute anomalie clinique, biologique et ostéodensitométrique, le régime peut se discuter car ses

effets bénéfiques sur la pathologie associée ou préventifs sur l'apparition d'une maladie active, de maladie auto-immune ou de cancer, restent incertains [10.26]. La décision de ne pas instituer de régime, notamment en raison du poids psychologique et social, peut être envisagée mais nécessite une surveillance clinique et biologique régulière [10.24]. En cas de forme latente (anticorps positifs, absence d'atrophie villositaire), il est proposé une surveillance clinique et biologique attentive.

Perspectives thérapeutiques [10.31]

La meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie cœliaque a ouvert des perspectives thérapeutiques. La première voie thérapeutique d'avenir consiste à réduire voire éliminer les séquences antigéniques à l'origine des réactions inflammatoires. Dans ce cadre, l'utilisation de blés moins immunogènes a été suggérée mais semble difficile à réaliser. La digestion complète du gluten dans la lumière digestive en fragments non immunogènes semble plus prometteuse, soit en utilisant un polymère capable de séquestrer les protéines du gluten, soit *via* l'ingestion de propylendopeptidases exogènes. D'autres pistes paraissent plus lointaines et hasardeuses comme l'inactivation de la transglutaminase, l'apoptose de lymphocytes spécifiques, la vaccinothérapie ou le blocage du site de liaison des peptides aux molécules HLA par des analogues peptidiques... Pour les patients atteints de sprue réfractaire, forme sévère de la maladie cœliaque résistante au régime sans gluten, observée uniquement chez l'adulte, le blocage thérapeutique de l'interleukine-15 pourrait être une option thérapeutique. L'approche préventive repose sur l'allaitement maternel et la vaccination anti-rotavirus, dont l'efficacité n'est cependant pas démontrée.

Références

[10.1] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 136-60.
[10.2] Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1731-43.

[10.3] Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11 : 746-53.
[10.4] Dube C, Rostom A, Sy R et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S57-S67.
[10.5] Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005 ; 293 : 2343-51.
[10.6] Lionetti E, Castellana S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1295-303.
[10.7] Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1304-15.
[10.8] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 39-43.
[10.9] Weile B, Cavell B, Nivenius K et al. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 21 : 64-8.
[10.10] Turck D, Dupont C, Vidailhet M et al. ; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Diversification alimentaire : évolution des concepts et recommandations. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 : 457-60.
[10.11] Szajewska H, Shamir R, Mearin ML et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease. A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016, Jan 13 [Epub ahead of print].
[10.12] Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S47-S51.
[10.13] Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1217-25.
[10.14] Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S68-S73.
[10.15] Mouterde O, Hariz MB, Dumant C. Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 501-3.
[10.16] Rampertab SD, Pooran N, Brar P et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006 ; 119 : 355.e9-14.

-
-
- [10.17] Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ? Mise à jour en juin 2008. Disponible sur : www.afdiag.fr/wp-content/uploads/2014/12/HAS.pdf (accès le 31 janvier 2016).
- [10.18] Bao F, Bhagat G. Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2012 ; 22 : 679-94.
- [10.19] Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working group of European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 909-11.
- [10.20] Srivastava A, Yachha SK, Mathias A et al. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 319-24.
- [10.21] Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 729-33.
- [10.22] West JH, Logan RF, Hill PG et al. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 59-62.
- [10.23] Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 1254-9.
- [10.24] Cosnes J, Cellier C, Viola S et al ; Groupe d'Etude et de Recherche Sur la Maladie Cœliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 753-8.
- [10.25] Gao Y, Kritinsson SY, Goldin LR et al. Increased risk of non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 91-8.
- [10.26] Lohi S, Maki M, Montonen J et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of celiac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009 ; 58 : 643-7.
- [10.27] Olives JP. Faut-il faire un dépistage systématique de la maladie cœliaque dans toute la population ? *Pathol Biol* 2013 ; 61 : e57-e60.
- [10.28] Malamut G, Meresse B, Cellier C et al. La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 635-47.
- [10.29] Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28 : 1042-66.
- [10.30] Van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CGDS et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009 ; 123 : e582-8.
- [10.31] Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 768-81.

Diarrhées chroniques

Jean-Pierre Chouraqui, Patrick Tounian, Dominique Caldari

Points essentiels

- Les diarrhées fonctionnelles représentent plus de 90 % des cas de diarrhée chronique ou récurrente de l'enfant.
- Deux entités sont distinguées en fonction de l'âge : la diarrhée chronique non spécifique (DCNS) chez le jeune enfant et le syndrome de l'intestin irritable (SII) à forme diarrhéique après l'âge de 4 ans.
- Leurs mécanismes physiopathogéniques sont multifactoriels faisant intervenir une perturbation de la motricité intestinale, un déséquilibre de l'alimentation, une dysbiose.
- Le caractère fonctionnel de la diarrhée est affirmé sur l'absence de retentissement sur la croissance et la normalité de l'examen clinique.
- Les entéropathies exsudatives désignent les complications de toutes les pathologies, principalement digestives, qui s'accompagnent d'une exsudation plasmatique dans la lumière digestive.
- Les entéropathies exsudatives se manifestent par des œdèmes qui révèlent une hypoalbuminémie, parfois majeure. L'absence d'autre cause d'hypoalbuminémie et la mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine confirment le diagnostic. Après avoir éliminé les causes secondaires par des échographies cardiaque et abdominale, les biopsies digestives réalisées lors d'une endoscopie œsogastroduodénale recherchent des lymphangiectasies intestinales.

ooo

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique. Il repose sur l'exclusion des aides gras à chaînes longues et une supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes, acides gras essentiels et vitamines liposolubles, afin de compenser les déficits potentiels engendrés par le régime d'exclusion.

→ De nombreuses parasitoses intestinales cosmopolites sont retrouvées sous nos latitudes. Les parasites concernés appartiennent aux groupes des helminthes (vers ronds ou plats) et des protozoaires. Le mode de contamination est féco-oral. Les signes cliniques digestifs communs à tous les parasites sont fréquents, les autres symptômes dépendent de la localisation des parasites dans le tractus gastro-intestinal, et de leur dissémination dans l'organisme pour certains. Le diagnostic positif repose quasi essentiellement sur l'examen parasitologique des selles.

→ L'hyperéosinophilie est évocatrice de parasitose, mais limitée aux helminthoses. Différents traitements sont disponibles, souvent en cures courtes, avec une bonne tolérance. La prévention repose sur la réduction du péril fécal, par l'hygiène individuelle et collective, basée essentiellement sur un lavage rigoureux des mains et des aliments, avant toute consommation.

→ Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes au cours des déficits immunitaires. La recherche d'agents infectieux, bactériologiques

ooo

(en particulier *salmonelle*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*), virologiques (*rotavirus*, *adenovirus*, *enterovirus*, *CMV*) et surtout parasitologiques (*Giardia intestinalis*) doit être systématique. Les explorations endoscopiques digestives peuvent mettre en évidence une atteinte inflammatoire comme dans le syndrome d'IPEX ou la granulomatosose septique, une atrophie villositaire comme dans le déficit en IgA ou le déficit immunitaire commun variable.

Diarrhées fonctionnelles

Les diarrhées fonctionnelles (DF) sont définies comme le passage, depuis plus de 4 semaines, de plus de 3 selles liquides ou molles par jour, en dehors des heures de sommeil, et sans retentissement sur la croissance. Elles font parties des troubles fonctionnels digestifs chroniques ou récurrents identifiés selon l'âge lors de la dernière conférence de consensus dite de Rome III en 2006 [11.1, 11.2]. Deux entités sont ainsi caractérisées :

- la diarrhée chronique non spécifique du jeune enfant ;
- la diarrhée du syndrome de l'intestin irritable.

Ces deux syndromes représentent de très loin (plus de 90 %) la principale cause de diarrhée persistante ou intermittente chez l'enfant, et sont tous deux la manifestation plus ou moins précoce d'un trouble fonctionnel gastro-intestinal commun : le syndrome de l'intestin irritable (SII) [11.1-11.3]. La grande variété d'appellations les concernant rend compte de la méconnaissance des mécanismes en cause, qui sont multiples. Cependant, les données les plus récentes mettent en exergue un trouble de la motricité intestinale.

Pathophysiologie commune

Les hypothèses envisagées pour expliquer la symptomatologie constatée sont une perturbation du cycle entérosystémique de l'eau, une perturbation de la motricité intestinale, un déséquilibre de l'alimentation, une dysbiose, notamment postinfectieuse, et/ou des facteurs psychologiques et émotionnels.

Perturbation de la motricité intestinale primitive ou secondaire

La motricité de l'intestin grêle s'organise en deux phases. La phase de jeûne, caractérisée par le complexe moteur migrant (CMM), lui-même segmenté en plusieurs phases, dont la phase III faite de contractions régulières et propagées qui assurent le balayage de la lumière intestinale. La phase post-prandiale est caractérisée par des contractions irrégulières peu propagées, favorisant l'absorption.

Le transit intestinal total est accéléré dans les DF avec un temps de transit au rouge carmin extrêmement court (< 12 heures). Cette accélération globale du transit fait intervenir en post-prandial une non-inhibition du CMM de type III, aboutissant à faire déverser au niveau colique un effluent liquide riche en résidus et une augmentation de l'activité propulsive colique aboutissant à l'arrivée rapide du bol fécal dans le rectum et à la non-réabsorption de l'eau [11.3, 11.4]. Cette hyperactivité motrice disparaît habituellement pendant le sommeil, d'où le caractère quasi exclusivement diurne de la diarrhée. Typiquement les diarrhées motrices sont volontiers post-prandiales, impérieuses, contenant des aliments non digérés, ingérés le jour même. Alimentation et stress sont des facteurs déclenchants des troubles moteurs.

Une augmentation de l'apport en graisses dans l'alimentation est susceptible de ralentir la vidange gastrique et de diminuer la motricité gastro-intestinale, notamment en interrompant l'activité d'ondes propagées du CMM [11.3, 11.5]. Enfin il existe une étroite relation entre le microbiote intestinal et la motricité, et réciproquement [11.4].

Rôle de l'alimentation

Les liens entre alimentation et DF restent discutés. Il existe un risque à limiter, voire exclure, certains aliments et notamment abusivement des produits laitiers, d'effet délétère sur la croissance [11.5]. Le rôle déclencheur des hydrates de carbone à chaîne courte (*fermentable oligosaccharides, dissaccharides, monosaccharides, and polyols* : FODMAPs) est admis [11.6, 11.7], celui d'une intolérance au lactose ou au fructose est beaucoup plus discuté [11.5, 11.8]. Un certain nombre d'arguments, du moins en pathologie adulte, mettent en exergue la possibilité d'une hypersensibilité au gluten, différente

de l'entéropathie cœliaque, éliminée sur la négativité de la sérologie et en cas de doute sur la normalité de la biopsie [11.9-11.11], avec une amélioration des symptômes sous régime d'exclusion. Chez l'enfant, l'entité est plus rarement rapportée et est discutée [11.12]. La relation entre allergie alimentaire vraie et diarrhée fonctionnelle est très discutée [11.5].

Dysbiose

La perturbation du microbiote intestinal peut être la conséquence de la dysmotilité intestinale, être favorisée par les déséquilibres diététiques, et surtout secondaire à une infection intestinale initiale ou d'éventuels traitements antibiotiques antérieurs [11.3, 11.13]. Depuis plusieurs années a été mis en exergue le fait qu'une inflammation muqueuse, telle qu'observée au cours d'une gastroentérite aiguë, dont on sait la fréquence chez le jeune enfant, puisse être à l'origine d'une hypersensibilité viscérale et des symptômes qui en découlent [11.13, 11.14]. La pérennisation des symptômes d'intestin irritable serait la conséquence de la pérennisation d'une inflammation intestinale latente, dans laquelle intervient la dysbiose, avec hyperplasie des cellules à entérochromaffine et hyperperméabilité intestinale. Du fait de l'accélération de transit du grêle, la fraction d'aliments qui échappe à la digestion peut être métabolisée par les bactéries coliques et constituer ainsi des substrats utilisés pour la croissance préférentielle de certaines espèces, modifiant ainsi l'écosystème bactérien. De même, la teneur en FODMAPs de l'alimentation a un impact sur le microbiote intestinal [11.15].

Facteurs psychologiques et émotionnels

Les parents sont souvent anxieux, et cette inquiétude est souvent majorée par les différents examens, traitements et régimes entrepris. Aucune étude ne permet de considérer ces facteurs comme prépondérants, d'autant que l'on sait la grande fréquence dans la population générale de troubles psychologiques et fonctionnels mineurs. Les parents présentent fréquemment eux-mêmes une colopathie fonctionnelle. L'importance de l'interrelation entre l'attitude des parents, leur propre expérience digestive, l'environnement et l'existence de symptômes d'intestin irritable chez l'enfant est souvent soulignée.

Diarrhée chronique non spécifique du jeune enfant

Depuis la description initiale par Cohan en 1956, sous son nom actuellement retenu, la diarrhée chronique non spécifique du jeune enfant (DCNS) a été désignée par des appellations diverses : « côlon irritable du jeune enfant », « toddler's diarrhoea », « peas and carrots diarrhea », « colopathie non spécifique du jeune enfant ».

Présentation clinique

La DCNS correspond à un syndrome clinique regroupant des troubles fonctionnels digestifs dominés par la diarrhée. Il s'agit de selles molles, parfois franchement liquides, aqueuses, souvent nauséabondes, contenant fréquemment des glaires et surtout des débris alimentaires principalement végétaux, exceptionnellement du sang. Elles sont émises exclusivement pendant les périodes d'éveil, volontiers dès le matin au réveil, par un enfant en bonne santé apparente, voire volontiers très actif. Cet aspect très particulier et caractéristique des selles rend compte de l'accélération du transit intestinal. L'entité est donc avant tout définie par des critères d'exclusion, permettant d'écarter les pathologies organiques et les malabsorptions [11.1, 11.3, 11.5, 11.16]. La principale caractéristique clinique de cette diarrhée chronique, outre l'aspect des selles, est l'absence de retentissement sur la croissance malgré l'ancienneté des troubles [11.1, 11.3, 11.5]. Dans les cas rares où l'on observe un retard pondéral, celui-ci est lié aux manipulations diététiques préalables aboutissant souvent à des régimes d'exclusion intempestifs [11.3, 11.5]. En outre, la plupart des auteurs incluent dans les critères diagnostiques le début entre 6 et 20 mois, et l'évolution spontanément résolutive avant 5 ans [11.1].

Prévalence

La prévalence et l'incidence exacte de l'affection ne sont pas connues, en dehors d'une étude menée dans la région Languedoc-Roussillon donnant une prévalence de 1,5 % chez les enfants consultants en pédiatrie ambulatoire, âgés de 6 à 36 mois (données personnelles) [11.17]. Aux États-Unis, elle serait de 2,4 % chez les moins de 1 an et de 6,4 % entre 1 et 3 ans [11.18].

Évolution

Dans plus de 75 % des cas, la diarrhée disparaît progressivement avant l'âge de 3 ans et dans la quasi-totalité avant l'âge de 5 ans. Par la suite, la diarrhée fait place dans 65 % des cas à une constipation ou à des douleurs abdominales. Aucune étude longitudinale ne permet à l'heure actuelle de connaître l'évolution à long terme et en particulier à l'âge adulte.

Facteurs favorisants

À côté des hypothèses physiopathogéniques déjà évoquées, certains facteurs sont plus particuliers aux DCNS. Ainsi les épisodes de diarrhée sont volontiers déclenchés par une infection intercurrente, notamment ORL, ou une éruption dentaire. Dès les premières descriptions, différents auteurs ont insisté sur le rôle délétère d'une alimentation trop riche en protéines (> 4 g/kg/j), en hydrates de carbone à chaîne courte, en boissons sucrées, notamment celles riches en fructose, et d'une alimentation pauvre en graisses (< 30 % AET) [11.3, 11.5, 11.16]. Ces déséquilibres ont été retrouvés dans plus de 80 % des cas [11.5]. Après corrections des déséquilibres les symptômes sont améliorés chez la grande majorité des patients [11.3, 11.5].

Prise en charge

Un certain nombre de principes sont communs à la majorité des auteurs :

- affirmer le diagnostic, après avoir éliminé une autre cause, notamment s'il y a un ralentissement de croissance non expliqué par un régime restrictif ou d'exclusion injustifié : syndrome postentéritique, « fausse diarrhée » sur constipation, maladie cœliaque, parasitose (giardiase, cryptosporidiose), malabsorptions spécifiques, allergie alimentaire, entéropathie exsudative (voir *infra*) ;
- rassurer les parents sur le caractère bénin et spontanément résolutif de l'affection ;
- assurer un retour à un régime normal pour l'âge en expliquant bien aux parents qu'il s'agit là d'une alimentation normale pour l'âge et non d'un régime quelconque [11.5] :
 - annuler les éventuelles mesures diététiques restrictives intempestives ou draconiennes ;
 - diminuer la consommation de boissons sucrées, hyperosmotiques, froides et de jus de fruits ;

- diminuer l'apport excessif d'hydrates de carbone (> 55 % apports énergétiques totaux) ;
- diminuer l'apport excessif de protéines ;
- augmenter l'apport en graisses, notamment par un retour au lait entier ou mieux à un lait de croissance plutôt que du lait demi-écrémé. La diminution de l'apport lacté ne se justifie que dans le cas exceptionnel d'une intolérance au lactose démontrée ; il faut alors remplacer le lait par un lait fermenté et des yaourts. En dehors des préparations pour nourrissons sans lactose, les laits de vache pauvres en lactose sont tous demi-écrémés et donc non adaptés ;
- éviter la prescription de médicaments inefficaces et parfois délétères. Aucun médicament n'a fait, en effet, l'objet d'étude contrôlée, randomisée en double aveugle. Le racecadotril (Tiorfan®) n'a pas, du fait de son mode d'action, d'indication dans ce type de diarrhée. Des études observationnelles anciennes ont suggéré une certaine efficacité de la smectite (Smecta®). Une seule étude prospective ancienne, contrôlée, randomisée, en double aveugle a pu montrer l'efficacité d'un traitement probiotique (*Saccharomyces boulardii*, 25 mg/kg/j en 2 prises) chez les enfants ne répondant pas aux seules mesures diététiques [11.19].

Diarrhée du syndrome de l'intestin irritable

Chez l'enfant plus grand (après 4 ans), une diarrhée fonctionnelle, ayant quasiment les mêmes caractéristiques que la DCNS s'intègre dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable [11.2].

Présentation clinique

Les critères diagnostiques sont les suivants [11.2] : émission au moins 1 fois par semaine, depuis plus de 2 mois, de plus de 3 selles par jour, molles ou liquides, pouvant contenir du mucus, associées à une sensation d'inconfort abdominal ou des douleurs abdominales récurrentes, et éventuellement une flatulence, des envies impérieuses ou une sensation d'évacuation incomplète. L'émission de la selle soulage le plus souvent la sensation douloureuse. Bien entendu la croissance est normale, et il n'y a aucun stigmate inflammatoire ou suspicion d'organicité.

Prévalence

Le SII serait diagnostiqué chez 6 % des enfants en classe primaire et 14 % des collégiens, mais aucune donnée chiffrée ne concerne la forme diarrhéique [11.2].

Physiopathogénie

À côté des facteurs physiologiques, alimentaires et psychologiques déjà évoqués [11.6-11.10, 11.20], certains ont mis en exergue, notamment chez l'adulte la fréquence d'une malabsorption des acides biliaires [11.21].

Prise en charge

Très peu d'études concernent cette pathologie chez l'enfant [11.20] ; sa prise en charge :

- affirmer le diagnostic, après avoir éliminé une étiologie organique suspectée sur un ralentissement de croissance, la situation plutôt périphérique des douleurs, la survenue de diarrhée pendant la nuit, la présence de sang dans les selles, l'existence d'un syndrome inflammatoire ;
- rassurer l'enfant et les parents sur le caractère bénin de l'affection ;
- assurer un retour à un régime normal pour l'âge ;
- éventuellement diminuer la consommation de monosaccharides, oligosaccharides, polyols et fructose. La diminution de l'apport en lactose ne se fera qu'après un test respiratoire utilisant une dose de charge de 1 g/kg, sans dépasser la dose habituellement consommée par l'enfant. À défaut une épreuve d'exclusion sera effectuée suivie d'une réintroduction à dose progressivement augmentée ;
- diminuer la consommation de boissons sucrées, hyperosmotiques, froides et de jus de fruits ;
- l'apport en fibres, discuté chez l'adulte n'a fait l'objet d'aucune étude pédiatrique ;
- éviter la prescription de médicaments inefficaces (aucun n'a démontré son efficacité) et parfois délétères.

Entéropathie exsudative

L'entéropathie exsudative n'est pas une maladie individualisée, mais la complication de pathologies digestives variées qui

se caractérise par une exsudation plasmatique dans la lumière digestive. La perte de protéines plasmatiques qui en résulte est à l'origine des manifestations cliniques et biologiques des entéropathies exsudatives.

Physiopathologie

Selon l'étiologie de l'entéropathie exsudative, l'exsudation plasmatique peut provenir d'une fuite lymphatique ou d'une anomalie de la muqueuse digestive. Les pertes plasmatiques sont le plus souvent localisées au niveau de l'intestin, et plus rarement l'estomac, voire l'œsophage.

Seule une très faible partie des protéines exsudées dans la lumière digestive est éliminée dans les selles. En effet, les protéines sont digérées par les enzymes digestives et les acides aminés qui les composent réabsorbés par l'intestin. Le bilan azoté de l'organisme demeure donc relativement équilibré, malgré l'importante exsudation protéique dans le tube digestif. La diminution de la concentration plasmatique de ces protéines n'est donc pas directement liée à leur perte digestive, mais à une synthèse ne permettant pas de compenser leur dégradation dans la lumière intestinale.

La baisse des concentrations plasmatiques affecte donc essentiellement les protéines à demi-vie longue comme l'albumine, la céruloplasmine ou les immunoglobulines G, alors que les taux plasmatiques des protéines à demi-vie plus courte comme la préalbumine, la transferrine, le fibrinogène et les autres facteurs de la coagulation ou les immunoglobulines A, M et E sont le plus souvent normaux ou à peine diminués [11.22].

Les entéropathies exsudatives dues à une anomalie du système lymphatique entraînent une perte de lymphes riches en lymphocytes T et chylomicrons. Elles s'accompagnent donc souvent d'une lymphopénie, d'une hypocholestérolémie, d'un déficit en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles et d'une stéatorrhée. La lymphopénie et la diminution des immunoglobulines circulantes conduisent à un déficit de l'immunité cellulaire et humorale qui peut être responsable d'une susceptibilité accrue aux infections localisées ou systémiques, d'une anergie cutanée et d'une augmentation de l'incidence des néoplasies.

Diagnostic d'une entéropathie exsudative

Modes de révélation clinique et biologique

La survenue brutale d'un œdème est le mode de révélation le plus fréquent. Il s'agit le plus souvent d'un œdème palpébral ou des membres inférieurs, parfois accompagné d'une hydrocèle ou d'une ascite, et plus rarement d'un épanchement pleural ou péricardique. Les signes digestifs associés (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements) sont fonction de l'étiologie (*voir infra*), et peuvent être discrets, voire totalement absents. Un infléchissement de la courbe staturopondérale est également possible, plus ou moins marquée selon la cause de l'entéropathie exsudative.

L'hypoalbuminémie est constante et parfois très importante (inférieure à 10 g/L). L'absence de protéinurie et d'insuffisance hépatique confirme l'origine digestive de la perte protéique. Le contraste entre une hypoalbuminémie majeure et une préalbuminémie normale, ou modérément diminuée, est une caractéristique importante des entéropathies exsudatives, qui permet aussi d'écarter une dénutrition protéique, une inflammation chronique ou une hémodilution.

D'autres signes biologiques peuvent étayer le diagnostic. Une diminution de la concentration plasmatique d'autres protéines à demi-vie longue est presque toujours présente. Elle affecte notamment les immunoglobulines G, alors que le taux des immunoglobulines A et M est relativement conservé. Une hypocalcémie est fréquente, due à l'hypoprotidémie. Bien qu'elle soit le plus souvent cliniquement asymptomatique, des observations de tétanie hypocalcémique ont été rapportées [11.23]. Lorsque les pertes sont d'origine lymphatique, il peut aussi exister une lymphopénie (avec diminution du rapport CD4/CD8), une hypocholestérolémie, une baisse de la concentration sérique des vitamines A et E et du 25-hydroxycholecalciférol, et un déficit en acides gras essentiels révélé par la chromatographie des acides gras membranaires des globules rouges. Une stéatorrhée peut également être présente mais elle n'est pas recherchée en pratique courante.

Confirmation du diagnostic

Avant d'en rechercher l'étiologie, l'exsudation protéique dans la lumière digestive peut être confirmée à l'aide de deux méthodes.

Mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine

Cette méthode est la plus fréquemment utilisée. L'alpha-1-antitrypsine est une protéine de poids moléculaire similaire à celui de l'albumine, dont le taux sérique est stable sur une période d'une semaine de jours, et qui n'est pas sécrétée de manière active dans le tube digestif. Sa fonction antiprotéase lui confère la propriété de résister aux enzymes protéolytiques digestives et bactériennes, elle n'est donc ni dégradée, ni absorbée au niveau de l'intestin. Par conséquent, en cas d'exsudation protéique, la totalité de l'alpha-1-antitrypsine déversée dans la lumière digestive se retrouve intacte dans les selles et traduit l'existence et l'importance de l'exsudation plasmatique.

La mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine nécessite un prélèvement sanguin pour déterminer sa concentration plasmatique et un recueil de selles d'au moins 24 heures, pour mesurer le volume total de selles et la concentration fécale d'alpha-1-antitrypsine. Une clairance supérieure à 24 mL/24 h est considérée comme pathologique.

Dans la mesure où l'alpha-1-antitrypsine est en grande partie dégradée lorsque le pH est inférieur à 3, la suppression de la sécrétion acide gastrique par un inhibiteur de la pompe à protons doit précéder les mesures destinées à diagnostiquer les exsudations plasmatiques d'origine gastrique. L'existence de selles acides peut également entraîner de faux négatifs. En revanche, les rectorragies affectent la concentration fécale en alpha-1-antitrypsine uniquement lorsqu'elles sont abondantes.

Les autres protéines plasmatiques étant digérées et réabsorbées au niveau de l'intestin, la créatorrhée est le plus souvent normale ou à peine augmentée dans les entéropathies exsudatives. Elle ne présente donc aucun intérêt diagnostique.

Utilisation de traceurs isotopiques couplés à des protéines

L'injection intraveineuse de protéines marquées à l'aide de traceurs isotopiques radioactifs (^{99m}Tc albumine) peut permettre de quantifier la fuite protéique digestive.

Cependant, le caractère radioactif des produits injectés, le coût élevé de cette technique et son accessibilité limitée ont conduit à quasiment l'abandonner.

Étiologie

De nombreuses étiologies, principalement digestives, peuvent être responsables d'une entéropathie exsudative. Elles peuvent être classées en deux groupes en fonction de l'origine de l'exsudation plasmatique. Les principales étiologies sont rapportées dans le **tableau 11.1**.

Fuite lymphatique par lymphangiectasies intestinales

Lymphangiectasies intestinales primitives (ou maladie de Waldmann)

Les lymphangiectasies intestinales primitives sont des malformations des canaux chylifères de l'intestin. Elles se traduisent par des ectasies des vaisseaux lymphatiques pouvant atteindre tout le grêle ou limitées à un segment plus ou moins long. Elles sont fréquemment associées à d'autres malformations du système lymphatique, le plus souvent un

lymphœdème des membres inférieurs, scrotal ou de la vulve, plus rarement une ascite chyleuse ou des lymphangiectasies thoraciques. La plupart des cas sont sporadiques, mais des formes familiales ont été décrites, la localisation des malformations lymphatiques pouvant être différente au sein d'une même famille (lymphangiectasies intestinales chez l'enfant et lymphœdème des membres inférieurs chez l'un des deux parents par exemple). Elles sont également plus fréquentes dans certains syndromes : Noonan, Turner, Recklinghausen, Klippel-Trenaunay, Hennekam.

La maladie peut se révéler à tout âge, mais elle apparaît habituellement avant 3 ans, affectant autant les garçons que les filles. Elle se manifeste le plus souvent par des œdèmes, alors que les signes digestifs (diarrhée, vomissements) sont modérés voire absents. Les autres malformations lymphatiques associées (notamment les lymphœdèmes asymétriques des membres inférieurs, du scrotum ou de la vulve) peuvent être présentes d'emblée, étayant alors fortement le diagnostic, ou apparaître plus tard.

L'intensité des signes biologiques est fonction de l'étendue des lésions intestinales et évolue de manière fluctuante au cours du

Tableau 11.1. Principales étiologies des entéropathies exsudatives.

Fuite lymphatique par lymphangiectasies intestinales	Anomalies de la muqueuse digestive
<p>Lymphangiectasies intestinales primitives</p> <p>Lymphangiectasies intestinales secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>obstacle au drainage lymphatique</i> : <ul style="list-style-type: none"> – maladie de Crohn – sarcoïdose mésentérique – lymphomes intra-abdominaux – tumeurs rétropéritonéales • <i>augmentation de la pression lymphatique</i> : <ul style="list-style-type: none"> – péricardite constrictive – insuffisance cardiaque droite – intervention de Fontan – hypertension portale 	<p>Inflammation et ulcération :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maladie de Crohn, rectocolite hémorragique • entérites ou colites infectieuses bactériennes (salmonelles, shigelles, <i>Campylobacter</i>, <i>Clostridium difficile</i>), parasitaires (lamblases), virales (<i>rotavirus</i>) • tuberculose digestive • tumeurs bénignes ou malignes du tube digestif • entérocolites ulcéronécrosantes • réaction du greffon contre l'hôte • entérites ou colites radiques <p>Augmentation de la perméabilité digestive ou capillaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrites hypertrophiques • gastrite à <i>Helicobacter pylori</i> • gastrites et entérites allergiques • œsogastroentéropathies à éosinophiles • maladie cœliaque • sprue tropicale • pullulation microbienne intestinale • vascularites digestives : purpura rhumatoïde, lupus

temps. L'hypoalbuminémie est souvent marquée, notamment lors des poussées de la maladie.

Le diagnostic repose sur l'histologie. Afin de mieux voir les lymphangiectasies, un régime enrichi en graisses devra être consommé la veille de l'examen. Dès la réalisation de l'endoscopie, la congestion lymphatique peut être visualisée au niveau de la muqueuse duodénale sous forme soit de points blanchâtres millimétriques, soit d'un enduit d'aspect chyleux tapissant l'ensemble de la muqueuse. L'examen histologique des multiples biopsies réalisées lors de cet examen confirme l'existence de vaisseaux lymphatiques dilatés au niveau de la sous-muqueuse et de la muqueuse (fig. 11.1). Dans la mesure où les ectasies lymphatiques peuvent être intermittentes ou localisées au-delà du duodénum, des biopsies normales n'éliminent pas le diagnostic. Il peut ainsi être nécessaire de répéter les endoscopies, voire d'effectuer une entéroscopie, pour apporter la preuve histologique confirmant le diagnostic. Un examen par vidéocapsule endoscopique peut être utile au préalable, afin de localiser les lymphangiectasies et guider ainsi l'entéroscopie [11.24].

Les examens radiologiques (transit du grêle, entéroscanner, entéro-IRM) ne sont pas très contributifs. Ils peuvent montrer un épaississement non spécifique des valvules conniventes. La lymphographie bipédieuse permet de détecter des lymphangiectasies des membres inférieurs associées, mais elle n'opacifie pas les lymphatiques digestifs. Elle n'est donc pas nécessaire, d'autant plus qu'il s'agit d'une technique douloureuse.

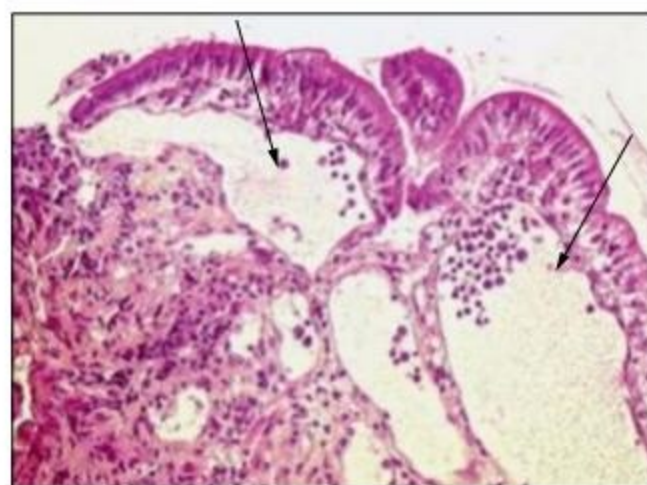


Figure 11.1. Dilatation des vaisseaux lymphatiques au niveau de la muqueuse duodénale (flèches) (photo Dr S. Boudjemaa, Hôpital Trousseau, Paris).

L'évolution des lymphangiectasies intestinales est variable. Les signes cliniques et biologiques sont généralement importants durant l'enfance, puis s'améliorent avec l'âge. La maladie évolue par poussées, souvent provoquées par des épisodes infectieux, notamment digestifs, entrecoupées de périodes d'accalmie. Les poussées se manifestent par une aggravation des signes cliniques et biologiques qui traduisent une exacerbation des fuites lymphatiques. Lors des périodes d'accalmie, les œdèmes et l'hypoalbuminémie régressent mais ne disparaissent pas totalement.

Lymphangiectasies intestinales secondaires

La dilatation des vaisseaux lymphatiques peut être secondaire à un obstacle sur les lymphatiques intra-abdominaux ou le canal thoracique, ou à une augmentation de la pression lymphatique liée à une élévation de la pression veineuse en amont du canal thoracique.

Les principales causes d'obstacles sur les voies lymphatiques sont : la maladie de Crohn, la sarcoïdose mésentérique, les lymphomes intra-abdominaux et les tumeurs rétropéritonéales. Celles d'une hyperpression lymphatique sont la péricardite constrictive, l'insuffisance cardiaque droite et l'intervention de Fontan (création d'une communication entre les artères pulmonaires et la veine cave inférieure dans les ventricules uniques).

Une échographie cardiaque et une échographie abdominale devront être systématiquement réalisées devant des lymphangiectasies pour éliminer ces causes secondaires.

Anomalies de la muqueuse digestive

Maladies inflammatoires et ulcératives

Dans toutes les pathologies inflammatoires et ulcératives du tube digestif, l'exsudation plasmatique à travers la muqueuse lésée peut être responsable d'une entéropathie exsudative lorsque la fuite plasmatique est importante (tab. 11.1).

Maladies sans ulcérations patentes

Dans ces pathologies, la fuite plasmatique est due à une augmentation de la perméabilité digestive ou capillaire. Parmi les étiologies possibles (tab. 11.1), la gastrite

hypertrophique a une place particulière. Elle se manifeste par des signes cliniques et biologiques d'entéropathie exsudative d'apparition brutale chez un enfant jusque-là en bonne santé. L'endoscopie confirme le diagnostic en révélant une hypertrophie des plis gastriques. Une infection à cytomégalovirus est le plus souvent en cause. L'évolution est spontanément favorable en quelques semaines dans la mesure où elle survient presque toujours chez un enfant immunocompétent.

Traitement

Traitement symptomatique

L'objectif du traitement symptomatique est de réduire le débit lymphatique afin de diminuer l'exsudation plasmatique. Le flux lymphatique est constitué d'eau, d'électrolytes et de triglycérides à chaînes longues (TCL) absorbés au niveau des entérocytes. En revanche, les triglycérides à chaînes moyennes (TCM), les glucides, les peptides et les vitamines hydrosolubles sont directement drainés par le système porte.

Exclusion des TCL

L'exclusion des TCL du régime de l'enfant est la première étape du traitement symptomatique [11.25]. Elle nécessite l'aide d'une diététicienne pour ne notamment pas oublier d'exclure les graisses cachées.

Il est important de compenser parallèlement les déficits éventuels que peut entraîner un tel régime. Le déficit énergétique est prévenu par la consommation de TCM contenus dans des préparations industrielles, sous forme d'huile ou de margarine. Le déficit en acides gras essentiels (AGE) est évité par la consommation de ces mêmes préparations industrielles qui contiennent le plus souvent des AGE en plus des TCM, ou par la consommation d'une quantité adéquate d'huile végétale ayant un bon équilibre oméga 6/oméga 3 (colza, noix, soja). Les apports initiaux seront basés sur les dernières recommandations [11.26], puis adaptés à partir de la surveillance de la chromatographie des acides gras membranaires érythrocytaires. Le déficit en vitamines liposolubles est prévenu par une supplémentation en vitamines A, D, E, K ajustée grâce à la surveillance régulière de leurs marqueurs sériques.

Ce régime d'exclusion doit être strict dans les premières années de la maladie, puis il peut être élargi ultérieurement

progressivement selon la tolérance clinique et biologique de l'enfant.

Nutrition parentérale

Lorsque l'exclusion des TCL ne parvient pas à réduire suffisamment l'exsudation plasmatique, on peut avoir recours temporairement à la nutrition parentérale partielle, voire exclusive. L'absence d'alimentation permet alors de réduire considérablement le débit lymphatique et corrige rapidement les désordres biologiques.

Compte tenu de l'hypoalbuminémie, une anticoagulation préventive est justifiée si un cathéter central est posé.

Régime hyperprotidique

Bien que les pertes protéiques dans les selles soient minimales, l'important renouvellement des protéines plasmatiques justifie une augmentation des apports. Les besoins de sécurité pour l'âge devront être doublés.

Si les modifications diététiques ne permettent pas d'assurer de tels apports, des préparations industrielles enrichies en protéines et dépourvues de TCL pourront être utilisées.

Perfusions d'albumine

Les perfusions d'albumine ont un effet limité dans le temps. Elles permettent uniquement de réduire temporairement la rétention hydrosodée, à condition d'être suivie d'une injection de furosémide.

Elles sont donc indiquées en cas de poussée de la maladie pour réduire les œdèmes lorsqu'ils sont volumineux ou invalidants. Elles peuvent être répétées en cas de besoin.

Traitement étiologique

Lymphangiectasies intestinales primitives

Dans les cas sévères et rebelles à toute thérapeutique médicale, une résection chirurgicale de la portion d'intestin atteinte peut être envisagée, à condition que les lymphangiectasies ne soient pas trop étendues sur le grêle. La décision chirurgicale devra être prise après réalisation d'un examen par vidéocapsule endoscopique pour évaluer l'extension des lésions. Une récurrence post-chirurgicale dans des segments intestinaux qui n'étaient pas atteints antérieurement est néanmoins possible, et doit donc être prise en compte pour poser l'indication chirurgicale.

Une efficacité de l'octréotide dans des cas récidivants a également été rapportée [11.25], mais elle demande à être confirmée.

S'il existe des lymphœdèmes associés des membres inférieurs, une hygiène rigoureuse est nécessaire pour éviter les infections. Les massages lymphatiques sont efficaces, mais ils n'ont qu'un effet temporaire.

Entéropathies exsudatives secondaires

Leur traitement repose sur celui de leur étiologie. Lorsqu'il s'avère insuffisant, le traitement symptomatique permet de réduire l'exsudation plasmatique le temps que la thérapeutique de la cause soit efficace.

Conclusion

La majorité des entéropathies exsudatives de l'enfant sont dues à une cause évidente (allergie aux protéines du lait de vache, infection digestive). Lorsqu'elle n'est pas présente, il faut évoquer l'existence de lymphangiectasies intestinales primitives, après avoir éliminé les autres étiologies d'entéropathies exsudatives secondaires. Leur traitement et leur évolution sont fonction de l'origine retrouvée. Les lymphangiectasies intestinales primitives justifient un régime diététique prolongé et, bien que la tolérance de la maladie s'améliore avec le temps, son évolution peut être émaillée de complications parfois sévères (néoplasie, infections graves).

Parasitoses intestinales autochtones

Moins répandues qu'en zone tropicale, les parasitoses intestinales autochtones, plus fréquentes chez l'enfant vivant en collectivité, sont souvent mal connues et peuvent poser des problèmes diagnostiques ou thérapeutiques. Il existe deux groupes de parasites digestifs : les « vers » ou helminthes (nématodes, ou vers ronds, et plathelminthes, ou vers plats), et les protozoaires, unicellulaires.

Oxyurose

L'agent pathogène est *Enterobius vermicularis*, nématode blanc de 10 mm de long. La contamination se fait par l'ingestion d'œufs qui éclosent dans l'estomac, libérant des larves qui gagnent la région iléocœcale. Les femelles migrent la nuit vers la marge anale et pondent des œufs immédiatement infestant, favorisant l'auto-infestation et la transmission interhumaine (vêtements, literie, mains).

Le tableau clinique est dominé par le prurit anal (vulvaire chez la petite fille) à prédominance vespérale, pouvant entraîner des lésions de grattage.

Le diagnostic repose sur le scotch test de Graham, à réaliser le matin avant toute toilette, ou l'observation de vers femelles au niveau de la marge anale ou sur les selles.

Plusieurs traitements sont proposés (tab. 11.2) [11.27].

Tableau 11.2. Principaux traitements des parasitoses intestinales [11.28].

Parasitose	Traitement	Particularités, prophylaxie
Oxyurose	Albendazole : 400 mg ou 200 mg si < 2 ans Flubendazole (Fluvermal®) : 100 mg en 1 prise quel que soit l'âge ou le poids	Deuxième prise à 15 jours Traiter les sujets contacts, ongles courts, lavage des draps, vêtements
Ascaridiose	Flubendazole : 100 mg × 2/j pendant 3 jours Albendazole : 400 mg en 1 prise	Mesures d'hygiène Lutte contre le péril fécal
Giardiose	Métronidazole : 15 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 jours Tinidazole (Fasigyne®) : 50 mg/kg en 1 prise (max. : 2 g) En cas de CI aux nitro-imidazolés : albendazole 400 mg/j en 1 prise pendant 5 jours	Contrôle EPS 1 mois après la fin du traitement Lutte contre le péril fécal
Amoëbose	Amoébicide de contact : tiliquinol (Intetrix®) : 2 gélules de 300 mg × 2/j pendant 10 jours chez l'adulte Amoébicide tissulaire : métronidazole : 35 à 50 mg/kg/j (7-10 j), tinidazole : 50 mg/kg/j, max. : 2 g (3 à 5 j)	EPS répété 3 fois, 3 à 4 semaines après la fin du traitement afin de vérifier l'absence de portage chronique de kystes d'amibes

EPS : examen parasitologique des selles.

Ascaridiose

L'ascaridiose est devenue rare dans les pays tempérés. *Ascaris lumbricoides*, nématode blanc rosé, de 15 à 20 cm de long, devient adulte dans le jéjunum. La contamination se fait par ingestion d'œufs embryonnés (crudités, eau ou terre souillés). Les larves libérées vont traverser la paroi intestinale, gagner le foie, le cœur droit, le poumon, remonter les voies respiratoires jusqu'au pharynx, puis être dégluties pour redescendre dans le tube digestif.

Les manifestations cliniques sont habituellement absentes en cas de faible parasitisme. À la phase de migration larvaire, on peut observer le syndrome de Löffler (fièvre, toux, dyspnée, infiltrat radiologique fugace et hyperéosinophilie). Les complications mécaniques (occlusion, perforation intestinale, angiocholite et pancréatite aiguë) et la dénutrition par malabsorption sont surtout observées dans les pays tropicaux en cas de charge parasitaire importante [11.29]. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles (EPS) où les œufs sont facilement identifiables, ou sur la mise en évidence d'un ver adulte dans les selles ou les vomissements. Une hyperéosinophilie peut apparaître durant la phase larvaire.

Plusieurs traitements sont possibles (tab. 11.2).

Giardiose

La giardiose ou lambliasis, parasitose cosmopolite, est particulièrement fréquente chez les enfants dans les collectivités. *Giardia duodenalis*, protozoaire flagellé, présent sous forme végétative (trophozoïte) dans la partie proximale de l'intestin grêle se fixe sur la bordure en brosse des villosités des entérocytes et induit des lésions histologiques pouvant aller jusqu'à l'atrophie villositaire subtotale. Certains trophozoïtes évoluent en kystes au niveau du côlon. L'homme se contamine en ingérant de l'eau ou des aliments souillés par des kystes ou de façon directe (contamination féco-orale), en particulier chez les petits enfants. Les kystes se transforment en trophozoïtes dans le duodénum.

Dans les rares formes symptomatiques, la giardiose se manifeste par une diarrhée importante, avec douleurs abdominales, nausées, vomissements, asthénie et perte de poids. Elle peut évoluer sur un mode chronique, entraînant un syndrome de malabsorption

avec perte de poids importante due à une atrophie villositaire.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de trophozoïtes et de kystes à l'EPS. Dans les formes chroniques, la recherche de parasites au contact des villosités se fait sur des biopsies duodénales. On peut également rechercher des trophozoïtes dans le liquide duodénal. La recherche d'antigènes par PCR est peu utilisée car coûteuse [11.30].

Le traitement repose sur les nitro-imidazolés, comme le métronidazole (tab. 11.2).

Amœbose

L'amœbose, est une parasitose cosmopolite mais qui sévit essentiellement dans les zones tropicales. Elle est due à la présence dans le colon d'une amibe, *Entamoeba histolytica*, sous forme végétative mobile (trophozoïte) qui peut dans certaines conditions (baisse de l'état général du patient, modification de la flore intestinale) léser et envahir la muqueuse colique, et disséminer par voie hématogène jusqu'au foie ou au poumon. Dans d'autres circonstances, seule la forme végétative non virulente se divise, s'enkyste et dissémine dans l'environnement via les matières fécales. L'homme se contamine par ingestion de kystes (transmission féco-orale, ou via l'eau ou des aliments souillés). Dans le tube digestif, les kystes peuvent se transformer en trophozoïtes.

Lorsque l'amœbose est symptomatique (moins de 10 % des cas), plusieurs formes peuvent être observées. L'amœbose intestinale se révèle dans sa forme typique par un syndrome dysentérique sans fièvre avec une diarrhée abondante, parfois afécale, glaireuse et sanglante associée à des douleurs abdominales (épreintes, ténésmes). Cette forme peut être atténuée ou au contraire suraiguë surtout sur des terrains fragilisés (enfants dénutris, immunodéprimés), réalisant un tableau de colite aiguë grave amibienne au pronostic plus sombre (perforation intestinale, hémorragie, syndrome septique). L'amœbose hépatique, forme viscérale la plus fréquente, se caractérise par une hépatomégalie douloureuse, fébrile.

Le diagnostic de l'amœbose intestinale repose sur la mise en évidence des kystes et parfois des trophozoïtes à l'EPS. La recherche d'amibes hématophages peut également être réalisée sur mucus prélevé par écouvillonnage rectal ou au cours d'une rectosigmoïdoscopie. Morphologiquement, les kystes d'*Entamoeba*

histolytica ne peuvent pas être distingués des kystes d'*Entamoeba dispar*, amibe non pathogène mais beaucoup plus répandue dans le monde. L'examen microscopique doit donc être complété par l'utilisation de méthodes antigéniques (recherche d'adhésine spécifique par ELISA) ou génomique (PCR). Le diagnostic d'amœbose hépatique, suspecté sur l'examen échographique et tomographique du foie, est confirmé par la sérologie spécifique positive. On retrouve également une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une augmentation de la CRP ou de la vitesse de sédimentation. L'EPS est souvent négatif à ce stade en l'absence de syndrome dysentérique.

Le traitement curatif de l'amœbose intestinale ou hépatique repose sur l'administration orale d'un amoébicide tissulaire de type nitro-imidazolé, suivi 3 jours après la fin du traitement, d'un amoébicide de contact pour traiter les formes parasitaires résiduelles de la lumière colique (tab. 11.2) [11.31].

Cryptosporidiose

La cryptosporidiose est une parasitose cosmopolite, dont la prévalence est d'environ 2 % dans les pays industrialisés chez les patients immunocompétents, et peut atteindre jusqu'à 24 % chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en l'absence de traitement antirétroviral. Elle est due à la présence dans les entérocytes d'un protozoaire, une coccidie, du genre *Cryptosporidium*. La multiplication du parasite va entraîner des perturbations hydroélectrolytiques et une malabsorption. Des oocystes, résistants et directement infectants, sont éliminés dans les selles et entraînent une contamination directe entre un hôte infecté et un hôte sain, ou indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments souillés.

Chez un sujet immunocompétent, la cryptosporidiose peut être asymptomatique ou entraîner une diarrhée aqueuse, avec douleurs abdominales, nausées, fièvre modérée spontanément résolutive en une dizaine de jours. Chez les patients immunodéprimés, en particulier les patients infectés par le VIH, dont le taux de CD4 est $< 100/\text{mm}^3$, la cryptosporidiose est responsable d'une diarrhée cholériforme, prolongée, pouvant entraîner le décès, plus rarement d'une atteinte pulmonaire et des voies biliaires.

Le diagnostic repose sur la recherche des oocystes dans les selles (coloration de

Ziehl-Neelsen modifiée de frottis fécaux), ou dans le liquide jéjunale ou biliaire, plus rarement dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Les cryptosporidies peuvent également être mises en évidence par examen histopathologique de biopsies intestinales après coloration à l'hématoxyline.

Plusieurs molécules ont été testées pour traiter cette parasitose, mais la seule solution ayant fait ses preuves dans l'éradication du parasite semble être la restauration immunitaire [11.32].

Conclusion

Les parasitoses intestinales ne surviennent pas uniquement chez des voyageurs, ou migrants ayant séjourné dans des pays en développement. Il faut savoir également les évoquer devant des troubles digestifs, en particulier une diarrhée chronique, chez des enfants vivants en collectivité ou des patients immunodéprimés. La réalisation de plusieurs EPS reste le moyen de référence pour le diagnostic. Les traitements actuels sont efficaces en cures courtes et bien supportés. La prophylaxie individuelle, nécessitant des changements de comportement et d'hygiène alimentaire, est essentielle dans la prévention des parasitoses liées au péril fécal.

Déficits immunitaires

Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) ou primitifs sont rares (1/5 000 naissances). Ils constituent un ensemble hétérogène d'affections avec plus de 200 déficits décrits, et pour plus de 180 d'entre eux le défaut génétique a été identifié [11.33].

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes au cours des DIH, principalement dominées par une diarrhée chronique ou récurrente, d'origine multifactorielle. Elle peut être liée à des infections chroniques, mais également à des atteintes spécifiques de la muqueuse intestinale comme une atrophie villositaire, des phénomènes inflammatoires et/ou auto-immuns.

Déficits de l'immunité humorale

Déficit sélectif en IgA

C'est le plus fréquent des DIH (1/300 à 1/700 dans la population générale). Souvent asymptomatique, il peut se manifester, sur le plan digestif, par une diarrhée à rechute

avec malabsorption. La diarrhée infectieuse est le plus souvent due à *Giardia duodenalis* [11.34]. Dans ce contexte, la giardiose est souvent récidivante, voire résistante. Les infections chroniques à *Salmonella* et *Campylobacter jejuni* sont également plus fréquentes et volontiers récidivantes.

Le risque de maladie cœliaque est 10 à 20 fois plus élevé chez les personnes ayant un déficit en IgA [11.35]. Les formes silencieuses semblent plus fréquentes, ce qui pourrait justifier un dépistage systématique de la maladie cœliaque chez les personnes ayant un déficit en IgA. Compte tenu de ce déficit, le dépistage doit se faire sur le dosage d'anticorps de classe IgG (antitransglutaminase ou antigliadine), et le diagnostic doit être confirmé par la biopsie intestinale. Le régime sans gluten est aussi efficace que dans les formes sans déficit en IgA associé.

La fréquence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) à type de rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn semble augmentée, de même que l'hyperplasie nodulaire lymphoïde [11.36].

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

C'est le plus fréquent des DIH de l'adulte (1/30 000). Le diagnostic est rarement porté chez l'enfant, mais plutôt chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans devant la survenue d'infections répétées des voies aériennes supérieures ou d'une diarrhée chronique.

L'infection digestive à *Giardia duodenalis* est la cause la plus fréquente de diarrhée chronique. D'autres infections intestinales à *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Cytomegalovirus* sont aussi possibles.

Les manifestations intestinales sont dominées par l'hyperplasie nodulaire lymphoïde (60 % des patients), volontiers diffuse iléocolique, et l'atrophie villositaire (31 à 60 % des patients) qui nécessite parfois le recours à une alimentation parentérale, à une corticothérapie, voire à l'utilisation de ciclosporine [11.37]. Une atrophie de la muqueuse fundique identique à celle observée au cours de la maladie de Biermer est observée chez 17 % des DICV, avec un risque de cancer gastrique 50 fois supérieur à la population générale [11.38]. Une inflammation de l'intestin grêle et du côlon est rapportée chez 2 à 13 % des patients atteints de DICV. Les manifestations cliniques sont identiques à celles observées dans la maladie de Crohn ou la rectocolite

hémorragique [11.39]. Le traitement de ces MICI est le même que celui proposé chez les patients immunocompétents.

Agammaglobulinémies

Environ 85 % des agammaglobulinémies correspondent à la maladie de Bruton (1/100 000) liée à une mutation du gène *B-tyrosine kinase* sur le chromosome Xq22. Par rapport aux autres déficits immunitaires, les manifestations digestives sont moins fréquentes au cours de l'agammaglobulinémie, mais on peut toutefois observer une diarrhée chronique avec malabsorption. Les infections digestives sont le plus souvent dues à *Giardia duodenalis*, *Salmonella*, *Campylobacter*, mais également à *rotavirus* et à *entérovirus* avec des formes graves et disséminées [11.40]. De rares cas d'adénocarcinome gastrique, de cancer colorectal, et de maladie de Crohn ont également été décrits.

Syndrome d'hyper-IgM

Ce syndrome se manifeste dans les 2 premières années de vie par des infections à pyogènes ou à germes opportunistes, qui peuvent être responsables d'un syndrome diarrhéique grave, nécessitant parfois le recours à une nutrition parentérale. Des hyperplasies lymphoïdes pseudotumorales ont été décrites chez certains patients [11.41].

Manifestations gastro-intestinales des déficits de l'immunité cellulaire

Déficits immunitaires combinés sévères (DICS ou SCID)

Environ 80 % des nouveau-nés ayant un SCID souffrent de diarrhée volontiers causée par des infections à germes intracellulaires, des infections parasitaires (coccidies, cryptosporidies) et des infections virales (*rotavirus*, *adénovirus*, *cytomégalovirus*) [11.42]. Cette diarrhée chronique est responsable d'un retentissement nutritionnel avec une malnutrition protéino-énergétique souvent sévère.

Il est important de faire un diagnostic précoce pour mettre en place rapidement un traitement symptomatique et préparer l'enfant au traitement curatif par la greffe de moelle osseuse. Le pronostic est d'autant meilleur que la greffe est précoce [11.43]. Un essai de thérapie génique est en cours actuellement.

Syndrome d'IPEX (voir chapitre 8)

C'est une affection récessive liée à l'X due à une mutation du gène *FOXP3*, gène clé dans le contrôle des lymphocytes T régulateurs. Ce syndrome se manifeste en période néonatale par un diabète, une thyroïdite, des allergies alimentaires multiples, des lésions cutanées et une entéropathie auto-immune responsable d'une diarrhée sévère, résistante aux approches thérapeutiques habituelles (exclusion des protéines allergisantes, traitements anti-infectieux, etc.), à la nutrition entérale et/ou au repos digestif. Il existe des formes moins typiques avec uniquement une diarrhée sévère et des lésions cutanées.

L'étude histologique de l'intestin de ces patients met en évidence une atrophie villositaire (totale ou subtotale), un infiltrat lymphocytaire intramuqueux ainsi que des abcès cryptiques. On retrouve la présence d'anticorps de type IgG anti-entérocytes dans le sérum de ces patients. Le traitement repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs tels que le tacrolimus ou la rapamycine et sur la greffe de moelle osseuse pour ceux qui ne répondent pas au traitement immunomodulateur. Sur le plan nutritionnel, tant que la diarrhée persiste, la nutrition parentérale est indispensable, par la suite le régime sera adapté avec l'exclusion des protéines allergisantes [11.44].

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Ce déficit immunitaire de transmission récessive liée au chromosome X se caractérise par l'association d'une thrombopénie avec plaquettes de petite taille, d'un eczéma, et d'infections à répétition. Sur le plan digestif, on peut observer des hématémèses, du méléna et des colites chroniques mimant une RCH. Le traitement curateur repose sur la greffe de moelle si un donneur HLA compatible est disponible [11.45]. Une étude internationale multicentrique de thérapie génique est actuellement en cours.

Déficits de la phagocytose : maladie granulomateuse septique

Elle est due à une défaillance de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles se traduisant par de multiples infections cutanées, respiratoires, osseuses et digestives. Sur le plan digestif, elle se manifeste

par des atteintes inflammatoires, essentiellement des iléocolites granulomateuses comparables sur de nombreux points à la maladie de Crohn : l'aspect endoscopique fait d'une muqueuse inflammatoire et ulcérée avec des zones de muqueuse saine, l'atteinte préférentielle de l'iléon terminal, l'évolution par poussées souvent corticosensibles, la survenue de sténoses à long terme, l'association à des fistules et abcès périnéaux et la présence de granulomes tuberculoïdes à l'histologie, d'érosions muqueuses, d'abcès cryptiques et de distorsions glandulaires. L'infiltrat muqueux à polynucléaires éosinophiles, fréquemment observé au cours de ces colites chroniques, et la présence de macrophages pigmentés permettent néanmoins de les distinguer de la maladie de Crohn [11.46].

Le traitement préventif repose sur une chimioprophylaxie antibactérienne par sulfaméthoxazole-triméthoprime, et antifongique par itraconazole. Le traitement de première intention des colites est la sulfasalazine ou la prednisolone. La ciclosporine pourrait être bénéfique dans certaines colites réfractaires. Le traitement curatif, en dehors du traitement des infections aiguës, repose sur la greffe de moelle, qui n'est envisageable que s'il existe un donneur HLA compatible et que les autres traitements ne permettent pas d'obtenir une bonne qualité de vie.

VIH

Jusqu'à l'apparition des trithérapies avec antiprotéases, la diarrhée chronique était le symptôme digestif le plus fréquent au cours de l'évolution de l'infection par le VIH.

Aujourd'hui le principal facteur dont il faut tenir compte pour la prise en charge de cette diarrhée est le statut immunitaire du patient (numération des lymphocytes CD4). Au premier stade de l'immunodéficience, la diarrhée peut être provoquée par les mêmes organismes pathogènes digestifs rencontrés chez des hôtes immunocompétents (*salmonelle*, *shigelle*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*...), voire par le VIH lui-même. Lorsque le compte de CD4 est inférieur à 100/ μ L, les infections parasitaires opportunistes (cryptosporidies, microsporidies) et les diarrhées idiopathiques sont les causes les plus fréquentes [11.47].

La première étape du diagnostic repose sur l'analyse de selles répétée (coproculture avec recherche de *Clostridium difficile* et de sa toxine, EPS). Si les résultats sont négatifs,

compte tenu de la très grande fréquence des causes infectieuses, l'utilisation empirique d'antibiotiques et/ou d'antiparasitaires est possible. En l'absence d'amélioration, le recours aux examens endoscopiques est licite. La sigmoïdoscopie avec biopsies peut être réalisée en ambulatoire. En l'absence de diagnostic étiologique, une coloscopie totale et une fibroscopie digestive haute peuvent être nécessaires en particulier pour le diagnostic d'entérites à CMV ou à mycobactérie [11.48].

La sévérité des diarrhées chroniques s'explique par l'absence de traitements curatifs (cryptosporidies), ou leur faible efficacité pour certains germes (albendazole pour la microsporidiose), par la fréquence des récurrences malgré le traitement pour d'autres (Bactrim® et *Isospora belli*) et enfin, par la fréquence (de 10 à 30 % des cas) des diarrhées pour lesquelles aucune cause infectieuse, ou non infectieuse, n'est retrouvée. Même si le statut immunitaire des patients infectés par le VIH traités par polythérapie s'améliore avec l'utilisation répandue de traitements antirétroviraux hautement actifs, la diarrhée reste fréquente, d'autant que plusieurs agents antirétroviraux peuvent la causer.

Conclusion

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes au cours des déficits immunitaires primaires ou acquis, et peuvent révéler le déficit immunitaire. Le diagnostic doit être fait le plus rapidement possible et les explorations endoscopiques digestives pratiquées pour évaluer l'atteinte digestive et prévenir les complications infectieuses et les retards de croissance.

Références

[11.1] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1519-26.
 [11.2] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1527-37.
 [11.3] Guiraldes E, Roessler JL. Functional diarrhea in toddlers (Chronic Nonspecific Diarrhea). In : Faure C, Di Lorenzo C, Thapar C, eds. *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal motility and functional disorders in children*. Clinical

gastroenterology. New York : Humana Press-Springer 2013 : 355-8.

[11.4] Ducrotté P, Melchior C. Syndrome de l'intestin irritable : conception physiopathologique actuelle. *Hepato Gastro* 2013 ; 20 : 740-51.

[11.5] Chouraqui JP, Olives JP. Diététique des troubles fonctionnels digestifs. In : Goulet O, Vidailhet M, Turck D, eds. *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique*, 2^e ed. Paris : Doin 2012 : 361-80.

[11.6] Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 707-17.

[11.7] Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 11 : 256-66.

[11.8] Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 37 : 1074-83.

[11.9] Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. A controlled-trial of gluten free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: Effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 903-11.

[11.10] Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 472-6.

[11.11] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 1195-204.

[11.12] Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015 ; 166 : 805-11.

[11.13] Barbara G, Cremon C, Pallotti F et al. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : S95-S97.

[11.14] Pensabene L, Talarico V, Concolino D et al. Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders Study Group of Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 903-7.

[11.15] Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015 ; 64 : 93-100.

[11.16] Powell CV, Jenkins HR. Toddler diarrhoea: is it a useful diagnostic label? *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 84-6.

[11.17] Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth

to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 61 : 531-7.

[11.18] van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 684-9.

[11.19] Chouraqui JP, Dietsch J, Musial C, Blehaut H. *Saccharomyces boulardii* (SB) management of toddler diarrhea: a double-blind-placebo controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 20 : 463.

[11.20] Chiou E, Nurko S. Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Therapy* 2011 ; 8 : 315-31.

[11.21] Wedlake L, A'Hern R, Russell D et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; 30 : 707-17.

[11.22] Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 1179-85.

[11.23] Lu YY, Wu JF, Ni YH et al. Hypocalcemia and tetany caused by vitamin D deficiency in a child with intestinal lymphangiectasia. *J Formos Med Assoc* 2009 ; 108 : 814-8.

[11.24] Oh TG, Chung JW, Kim HM et al. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by capsule endoscopy and double balloon enteroscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2011 ; 3 : 235-40.

[11.25] Desai A, Guvenc B, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg* 2009 ; 19 : 241-5.

[11.26] Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras, mars 2010.

[11.27] Caumes JL, Chevalier B, Klotz F. Oxyures et oxyurose. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses*, 8-515-A-20, 2002 : 6 p.

[11.28] American Academy of Pediatrics. Drugs for parasitic infections. In : Pickering LK, Baker CJ et al., eds. Red book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, 2012 : 848-68.

[11.29] Wani I, Rather M, Naikoo G et al. Intestinal ascariasis in children. *World J Surg* 2010 ; 34 : 963-8.

[11.30] Escobedo AA, Hanevik K, Almirall P et al. Management of chronic Giardia infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014 ; 12 : 1143-57.

[11.31] Haque R, Huston CD, Hughes M et al. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1565-73.

[11.32] Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised

individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 387-93.

[11.33] Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011 ; 2 : 54.

[11.34] Zinneman HH, Kaplan AP. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. *Am J Dig Dis* 1972 ; 17 : 793-7.

[11.35] Villalta D, Alessio MG, Tampoia M et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2007 ; 1109 : 212-20.

[11.36] Iizuka M, Itou H, Sato M et al. Crohn's disease associated with selective immunoglobulin A deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 : 951-2.

[11.37] Luzi G, Zullo A, Iebba F et al. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 118-21.

[11.38] Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985 ; 1 : 263-6.

[11.39] Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1800-12.

[11.40] Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006 ; 85 : 193-202.

[11.41] Quartier P, Bustamante J, Sanal O et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol* 2004 ; 110 : 22-9.

[11.42] Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994 ; 70 : 260-3.

[11.43] Szabolcs P, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Veys P. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Clin North Am* 2010 ; 57 : 207-37.

[11.44] Ruemmele FM, Moes N, de Serre NP et al. Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008 ; 24 : 742-8.

[11.45] Ochs HD, Filipovich AH, Veys P et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; 15 (Suppl 1) : 84-90.

[11.46] Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *Colorectal Dis* 2006 ; 8 : 637-44.

[11.47] Elfstrand L, Florén CH. Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: current treatment options, challenges and future directions. *HIV AIDS* 2010 ; 2 : 219-24.

[11.48] Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 587-603.

Purpura rhumatoïde

Jean-Louis Giniès

Points essentiels

- Le purpura rhumatoïde est une vascularite des petits vaisseaux caractérisée cliniquement par l'association de signes cutanés et articulaires.
- Les manifestations digestives sont présentes dans plus de la moitié des cas et font la gravité à court terme de la maladie, l'atteinte rénale conditionnant le pronostic à long terme.
- Le diagnostic de purpura rhumatoïde est difficile lorsque les manifestations digestives sont inaugurales de la maladie.
- Les manifestations digestives, secondaires à un purpura et à des hématomes des parois digestives, sont dominées par les douleurs abdominales aggravées par l'alimentation.
- L'évolution des manifestations digestives est habituellement favorable mais des complications (invagination intestinale aiguë, péritonite, hémorragie massive) peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- Le diagnostic étiologique et la surveillance des manifestations digestives reposent en grande partie sur l'échographie abdominale.
- Le traitement des complications est chirurgical.
- La prise en charge des manifestations digestives peut nécessiter une corticothérapie et une assistance nutritionnelle.

Le purpura rhumatoïde ou maladie de Henoch-Schönlein est une vascularite systémique des petits vaisseaux à dépôts d'immunoglobulines A (IgA). C'est essentiellement une maladie de l'enfant, dont le pic de fréquence se situe entre 4 et 8 ans. Son incidence annuelle chez l'enfant, plus élevée en période automno-hivernale, varie selon les pays de 8 à 20/100 000. On l'observe dans toutes les ethnies, mais il est plus rare chez les sujets de peau noire [12.1, 12.2]. Le purpura rhumatoïde est caractérisé par l'association de signes cutanés et articulaires. Son pronostic est bon mais peut être aggravé à court terme par des complications digestives et à long terme par une atteinte rénale.

Dans ce chapitre seront envisagées successivement la physiopathologie du purpura rhumatoïde, ses manifestations extradiigestives, la présentation et la prise en charge des manifestations digestives de la maladie.

Physiopathologie

La physiopathologie du purpura rhumatoïde n'est pas complètement élucidée. Il est dû à des dépôts de complexes immuns à IgA dans les petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules, dont l'étiologie reste inconnue. L'hypothèse habituellement retenue est celle d'une vascularite d'origine immunologique secondaire à une agression antigénique externe. En effet, la maladie est souvent précédée d'une infection de la sphère ORL ou respiratoire, notamment à streptocoque du groupe A, rendant compte de la variation saisonnière observée, plus rarement d'une vaccination ou d'une prise médicamenteuse. Sa survenue pourrait être favorisée par des anomalies du système immunitaire portant sur les IgA [12.1, 12.3].

Manifestations extradigestives

Le purpura est typiquement pétéchial, parfois ecchymotique, exceptionnellement nécrotique. Il est souvent associé à des macules ou des papules érythémateuses, une urticaire ou des œdèmes des extrémités. C'est un purpura caractéristique par sa topographie déclive, symétrique, prédominant au niveau des membres inférieurs ou, chez le sujet en décubitus, au niveau des fesses, épargnant classiquement le tronc. Il évolue par poussées, favorisées par l'orthostatisme. L'atteinte articulaire est présente dans 2/3 des cas. Il s'agit d'arthralgies dont la topographie est identique à celle du purpura, au niveau des grosses articulations des membres inférieurs. Un gonflement péri-articulaire peut être associé [12.2, 12.4, 12.5].

Une néphropathie est constatée dans 30 à 50 % des cas de purpura rhumatoïde. Sa sévérité est variable. Il peut s'agir d'une hématurie isolée, d'une protéinurie, d'un syndrome néphritique ou néphrotique, d'une hypertension artérielle isolée ou d'une insuffisance rénale. Elle est le plus souvent concomitante des manifestations cutanées mais peut survenir de façon retardée. Elle conditionne le pronostic à long terme.

Les plus fréquentes des autres manifestations extradigestives sont l'orchépididymite et l'urétrite sténosante [12.4]. Les manifestations neurologiques, musculaires, oculaires ou respiratoires sont beaucoup plus rares et une forme multiviscérale doit faire évoquer une maladie de système.

Il n'existe aucun signe biologique spécifique du purpura rhumatoïde. L'hémogramme permet d'éliminer une thrombopénie. Le syndrome inflammatoire est absent ou modéré. Il peut exister une augmentation des IgA sériques et la recherche de complexes immuns circulants peut être positive [12.4, 12.5]. Le diagnostic se pose donc devant un purpura avec un taux de plaquettes normal souvent associé à des arthralgies. Il peut dans les cas douteux être confirmé par la mise en évidence de dépôt d'IgA dans une biopsie cutanée, rénale ou digestive.

La Société européenne de rhumatologie pédiatrique (EULAR) et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) ont récemment proposé des critères diagnostiques pour le purpura rhumatoïde : la présence du purpura, prédominant aux membres inférieurs,

est obligatoire, associée à au moins un des quatre critères suivants : arthrites ou arthralgies, atteinte rénale (protéinurie ou hématurie), douleurs abdominales, biopsie mettant en évidence des dépôts d'IgA [12.6].

L'évolution du purpura rhumatoïde, en l'absence de complications digestives ou rénales, se fait vers la guérison en quelques jours ou quelques semaines après une ou plusieurs poussées. Des rechutes à distance, essentiellement pendant la première année, sont possibles [12.2, 12.4, 12.5]. Elles semblent plus fréquentes chez les enfants de plus de 8 ans et en cas d'atteinte rénale [12.7].

Manifestations digestives

Les manifestations digestives sont fréquentes au cours du purpura rhumatoïde, observées dans plus de la moitié des cas [12.1, 12.2, 12.4]. Elles sont facilement rattachées à leur cause lorsqu'il existe un purpura ou des arthralgies. Le diagnostic est plus difficile lorsque les signes digestifs précèdent les autres manifestations de la maladie, ce qui s'observe dans 10 à 20 % des cas [12.1, 12.4, 12.8, 12.9].

Anatomopathologie

Les lésions peuvent se situer à tous les niveaux du tube digestif. Il s'agit macroscopiquement de lésions purpuriques, pétéchiales ou ecchymotiques, et d'hématomes de la paroi responsables des douleurs abdominales et des troubles du péristaltisme. Les lésions peuvent être beaucoup plus sévères, ulcéronécrotiques, responsables d'hémorragies digestives ou de perforation.

Histologiquement, il existe une vasculite leucocytoclasique avec une infiltration périvasculaire inflammatoire hémorragique ; les lésions intestinales sont faites de foyers hémorragiques et œdémateux qui peuvent toucher toute l'épaisseur de la paroi digestive.

En immunofluorescence, on observe des dépôts d'IgA, de la fraction C3 du complément et de fibrinogène dans la paroi des vaisseaux lésés [12.5].

Manifestations cliniques

Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont présentes à chaque fois qu'il existe une atteinte digestive. Elles sont à type de coliques d'intensité

variable, de modérées à très sévères et invalidantes. Elles peuvent être diffuses ou localisées, continues ou paroxystiques, accompagnées ou non de vomissements. Elles sont souvent aggravées par l'alimentation, amenant l'enfant à limiter ses ingesta. L'abdomen est sensible à la palpation mais, en l'absence de complication, sans défense ni contracture [12.1, 12.8, 12.10].

Hémorragies digestives

Des hémorragies digestives sont présentes dans 30 % des cas (*voir chapitre 15*). Les hémorragies digestives basses sont le plus souvent occultes, reconnues par la présence de sang à la bandelette, rarement visibles à type de méléna ou de rectorragies. Une hématomérose est possible. Les hémorragies digestives sont habituellement minimales mais des hémorragies massives peuvent exceptionnellement mettre en jeu le pronostic vital [12.1, 12.8, 12.10].

Troubles du transit

Le transit intestinal est fréquemment perturbé dans le purpura rhumatoïde. Il peut exister une diarrhée glaireuse parfois sanglante ou à l'inverse, un ralentissement du transit pouvant au maximum aboutir, même en l'absence de complications chirurgicales, à un tableau de subocclusion. Des lésions sténosantes du grêle par compression liée à des hématomes intrapariétaux ou des ganglions mésentériques sont possibles [12.8].

Invagination intestinale aiguë

C'est la complication digestive classique du purpura rhumatoïde, mais elle est rare. Sa fréquence varie selon les séries médicales ou chirurgicales de 1 à 13 % avec une moyenne de 3,5 %. C'est une invagination iléo-iléale dans plus de la moitié des cas, qui survient chez des enfants âgés de plus de 3 ans. Elle s'oppose en cela à l'invagination intestinale aiguë iléocolique classique du nourrisson. L'invagination intestinale est favorisée par la gêne au péristaltisme que provoquent les hématomes pariétaux. Son diagnostic doit être systématiquement évoqué lorsqu'il existe des accès douloureux paroxystiques, surtout s'ils sont associés à des vomissements, des rectorragies ou un tableau occlusif. L'invagination intestinale peut être asymptomatique, de découverte

échographique, et spontanément résolutive. L'échographie abdominale permet un diagnostic précoce, diminuant ainsi le risque d'évolution vers la nécrose et la perforation [12.1, 12.2, 12.4, 12.8]. Le lavement baryté ne permet ni le diagnostic ni le traitement de ce type d'invagination ; il est donc inutile au cours du purpura rhumatoïde.

Perforation intestinale

Responsable d'un tableau péritonéal parfois insidieux en cas de lésion perforée bouchée, elle peut siéger à tous les niveaux du tube digestif. Cette perforation peut être la conséquence d'une invagination méconique ou d'une ulcération nécrotique en regard d'une plaque purpurique. Des cas de perforations spontanées, parfois multiples, ont été rapportés [12.8].

Pancréatite

Une pancréatite hémorragique aiguë peut être observée au cours de l'évolution du purpura rhumatoïde, source de douleurs intenses et transfixiantes et de vomissements. Son diagnostic repose sur le dosage de la lipasémie [12.8].

Entéropathie exsudative

Elle est fréquente. Sa traduction habituelle est une hypoalbuminémie non expliquée par une fuite protéique urinaire. Elle peut être confirmée par la mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine [12.1, 12.5].

Retentissement nutritionnel

Le retentissement nutritionnel peut être très rapide et important dans les formes digestives du purpura rhumatoïde, suggérant un catabolisme intense. Il est la conséquence de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée et des pertes protéiques par entéropathie exsudative.

Autres manifestations

D'autres atteintes digestives ont été décrites de façon exceptionnelle au cours du purpura rhumatoïde : syndrome de malabsorption avec stéatorrhée, colite pseudomembraneuse, fistule entérale, sténose iléale tardive, hématome de la paroi musculaire abdominale, hydrocholécyste, cholécystite.

Lorsque les lésions sont localisées à l'iléon ou au côlon ascendant, la maladie peut simuler une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique [12.1, 12.8].

Imagerie

Radiographie d'abdomen sans préparation

La radiographie d'abdomen sans préparation a peu d'intérêt dans le purpura rhumatoïde. Elle peut montrer une dilatation intestinale avec des niveaux liquides en cas d'invagination intestinale iléo-iléale, une fosse iliaque déshabillée en cas d'invagination intestinale iléocœcale ou un pneumopéritoine en cas de perforation [12.5, 12.8].

Échographie abdominale

L'échographie abdominale est l'examen de choix pour l'exploration des manifestations digestives du purpura rhumatoïde. En cas d'invagination intestinale, elle montre l'aspect typique du boudin sous la forme d'une image en cocarde en coupe transversale associée à une dilatation liquidienne des anses d'amont. La perforation secondaire à une invagination compliquée ou à un purpura nécrotique du grêle se traduit par un pneumopéritoine et un épanchement échogène intra-abdominal.

En l'absence de complications, la principale constatation échographique est un épaississement de la paroi intestinale localisé le plus souvent à la partie proximale de l'intestin, responsable d'une dédifférenciation de la paroi et d'un rétrécissement de la lumière sans véritable sténose. Les hématomas apparaissent sous forme de plages échogènes infiltrant la sous-muqueuse. Un épanchement intrapéritonéal est fréquent. Des adénopathies mésentériques sont quasi-constantes. Il peut exister une dilatation des anses digestives et une diminution du péristaltisme. L'épaississement des parois intestinales peut être décalé par rapport aux douleurs abdominales et il faut savoir répéter l'examen. Les lésions régressent habituellement en quelques jours. Elles peuvent varier dans leur localisation avec le temps. Sans être pathognomoniques, ces images d'épaississement sont caractéristiques du purpura rhumatoïde et peuvent aider au diagnostic étiologique lorsque les manifestations

digestives précèdent les manifestations cutanées ou articulaires [12.1, 12.5, 12.8, 12.10].

Fibroscopie digestive

Une fibroscopie digestive haute est indiquée en cas d'hématémèse. La muqueuse est congestive, hyperémique avec des lésions purpuriques, pétéchiiales, ecchymotiques ou ulcéronécrotiques. Les lésions peuvent exister à tous les niveaux du tube digestif mais sont plus fréquentes au niveau du duodénum, de l'iléon et du rectum [12.9].

Prise en charge

La survenue d'une invagination intestinale aiguë iléo-iléale non réductible spontanément ou d'une perforation est une indication chirurgicale. En dehors de ces complications, la prise en charge des manifestations digestives du purpura rhumatoïde peut justifier la corticothérapie et l'assistance nutritionnelle.

Corticothérapie

L'utilisation de la corticothérapie reste controversée au cours du purpura rhumatoïde [12.7]. Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo, a montré que la corticothérapie précoce, à la dose de 1 mg/kg de prednisone pendant 2 semaines suivie d'un sevrage progressif pendant les 2 semaines suivantes, diminuait l'intensité des douleurs abdominales et articulaires [12.11]. Une revue systématique publiée en 2007 a également suggéré que la corticothérapie précoce diminuait la durée des douleurs abdominales [12.12]. Une étude rétrospective multicentrique portant sur des enfants hospitalisés a conclu que la corticothérapie précoce était associée à un moindre risque d'intervention chirurgicale pour complication [12.13].

En pratique, la corticothérapie est indiquée à chaque fois qu'il existe des douleurs abdominales intenses résistant aux antalgiques. Elle est employée par voie orale lorsque l'enfant est capable de s'alimenter et le critère d'efficacité est la disparition des douleurs. Elle est employée par voie veineuse lorsqu'il existe des douleurs abdominales résistant aux antalgiques et au repos digestif ou récidivant à chaque tentative de reprise de l'alimentation. Le critère d'efficacité est alors la possibilité de reprendre l'alimentation. La

posologie la plus souvent employée est de 1 mg/kg/j sans dépasser 60 mg/j jusqu'à la disparition des douleurs avec un arrêt plus ou moins rapidement progressif en fonction de la durée de la corticothérapie initiale.

La corticothérapie ne doit être débutée qu'après avoir éliminé, par une échographie abdominale, une complication chirurgicale et, lorsqu'il existe une hématémèse, par une fibroscopie digestive haute, une lésion ulcéreuse du tractus digestif supérieur.

Prise en charge nutritionnelle

Les douleurs abdominales du purpura rhumatoïde sont exacerbées par l'alimentation et améliorées par la mise au repos du tube digestif. Cette mise au repos, sous couvert d'une perfusion d'hydratation veineuse périphérique, ne doit pas être prolongée car la maladie peut évoluer rapidement vers une malnutrition sévère. En fonction de la réponse à la corticothérapie, on peut reprendre une alimentation orale fractionnée, recourir à une alimentation entérale à débit constant ou, uniquement dans les cas les plus graves, à une alimentation parentérale pendant quelques semaines.

Autres traitements

Les antalgiques sont toujours indiqués et il peut être nécessaire d'employer des antalgiques de niveau 2 ou des morphiniques associés au repos digestif. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont employés en cas d'atteinte du tractus digestif supérieur. D'autres traitements ont été rapportés, sans que leur efficacité ait pu être démontrée. Des immunoglobulines polyvalentes ou une plasmaphérèse ont été proposées dans les formes graves réfractaires à la corticothérapie et au repos digestif [12.14]. Les immunomodulateurs comme le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil ont aussi été employés en cas de corticodépendance ou d'atteinte rénale sévère [12.15].

Conclusion

Les douleurs abdominales sont la principale manifestation digestive du purpura rhumatoïde. Elles répondent habituellement bien aux traitements antalgiques et évoluent favorablement. La résistance aux traitements antalgiques est l'indication d'une corticothérapie qui est le plus souvent rapidement

efficace. Des formes graves sont possibles, résistantes aux antalgiques majeurs et à la corticothérapie, et pouvant retentir rapidement sur l'état nutritionnel. Ce sont ces formes digestives qui font toute la gravité immédiate du purpura rhumatoïde et nécessitent une prise en charge spécialisée, d'autant que des complications (invagination intestinale aiguë, perforation, hémorragie massive) peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La surveillance de ces patients et le dépistage de ces complications ont largement recours à l'échographie.

Références

- [12.1] Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008 ; 53 : 2011-9.
- [12.2] Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008 ; 27 : 1087-92.
- [12.3] Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007 ; 369 : 976-8.
- [12.4] Trapani S, Micheli A, Grisolia F et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; 35 : 143-53.
- [12.5] McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 643-50.
- [12.6] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 798-806.
- [12.7] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O et al. Clinical course of extra-renal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 871-6.
- [12.8] Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998 ; 34 : 405-9.
- [12.9] Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 1038-43.
- [12.10] Chang WL, Yang YH, Lin YT et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004 ; 93 : 1427-31.
- [12.11] Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind,

placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 241-7.

[12.12] Weiss PF, Feinstein JA, Luan X *et al.* Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007 ; 120 : 1079-87.

[12.13] Weiss PF, Klink AJ, Localio R *et al.* Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 2010 ; 126 : 674-81.

[12.14] Fagbemi AA, Torrente F, Hilson AJ *et al.* Massive gastrointestinal haemorrhage in isolated intestinal Henoch-Schönlein purpura with response to intravenous immunoglobulin infusion. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166 : 915-9.

[12.15] Martin S, Cramer CH, Heikenen J *et al.* Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ; 43 : 245-7.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dominique Turck, Corinne Gower-Rousseau, Alain Dabadie

Points essentiels

- La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) représentent les deux formes identifiées de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).
- La MC peut toucher l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) dans sa longueur et son épaisseur (atteinte transmurale).
- La RCH atteint exclusivement les tuniques muqueuse et sous-muqueuse du rectum et du côlon.
- Les MICI sont des maladies multifactorielles touchant des sujets génétiquement prédisposés, au cours desquelles survient une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis du microbiote intestinal, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.
- Les incidences les plus élevées de MICI sont rapportées en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord, où on observe deux à trois cas de MC pour un cas de RCH.
- Les MICI débutent chez l'enfant dans 10 % des cas environ, avec un âge médian au diagnostic de 14 ans.
- Une augmentation importante de l'incidence de la MC et de la RCH a été observée chez les 10-16 ans de 1988 à 2008 dans le registre EPIMAD du Nord-Ouest de la France : respectivement + 123 % pour la MC et + 81 % pour la RCH.
- Le principal gène de susceptibilité à la MC est *NOD2*.

ooo

- Le tabac protège de la RCH, favorise la survenue d'une MC et en aggrave l'évolution.
- L'appendicectomie avant l'âge de 20 ans protège contre la RCH.
- Les examens complémentaires permettant de porter le diagnostic de MICI chez l'enfant sont identiques à ceux utilisés chez l'adulte.
- Le principal facteur de gravité de la MC est son retentissement sur la croissance staturopondérale et le développement pubertaire.
- Des scores d'activité des MICI ont été validés chez l'enfant : PCDAI (*pediatric Crohn's disease activity index*) pour la MC et PUCAI (*pediatric ulcerative colitis activity index*) pour la RCH.
- En cas de poussée de MC, l'alimentation entérale exclusive pendant environ 2 mois doit être préférée à la corticothérapie, surtout en cas de retard staturopondéral et pubertaire.
- Les principes du traitement de la RCH chez l'enfant sont identiques à ceux de l'adulte.
- Au cours des MICI chez l'enfant, les traitements immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate) sont utilisés en cas de corticodépendance ou de maladie active, avec rechutes fréquentes.
- L'introduction des biothérapies (influximab, adalimumab) a totalement transformé la prise en charge de la MICI chez l'enfant.

ooo

→ Au cours de la MC chez l'enfant, la chirurgie est réservée aux complications (abcès, sténose, fistule, perforation), en limitant au maximum l'étendue des segments réséqués.

→ Au cours de la RCH chez l'enfant, la colectomie est indiquée en cas d'échec du traitement médical, en privilégiant l'ablation concomitante du rectum avec réalisation d'un néoréservoir à l'aide d'anses grêles et anastomose iléo-anale, sous protection temporaire d'une iléostomie.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont devenues un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés, où le risque cumulé pendant la vie d'avoir une MICI est de l'ordre de 0,5 % [13.1]. La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) représentent les deux formes identifiées de MICI. La MC peut toucher l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) dans sa longueur et son épaisseur (atteinte transmurale). La RCH atteint exclusivement les tuniques muqueuse et sous-muqueuse du rectum et du côlon. Leur diagnostic différentiel est parfois difficile ; s'il n'est pas possible d'affirmer le diagnostic de MC ou de RCH, on retient le diagnostic de colite indéterminée (CI). La MC et la RCH n'augmentent pas la mortalité mais, en raison de leur survenue tôt dans la vie et leur chronicité, elles induisent une morbidité élevée. Chez l'enfant et l'adolescent, le principal facteur de gravité de la MC est son retentissement sur la croissance staturopondérale et le développement pubertaire, dont la surveillance est indispensable pour apprécier l'activité de la maladie et l'efficacité des traitements. Quant à la RCH, elle se caractérise chez l'enfant par une extension importante des lésions dès le diagnostic. Les MICI peuvent favoriser une moindre estime de soi et un absentéisme scolaire préjudiciables à la qualité de vie et à une bonne insertion socioprofessionnelle à l'âge adulte.

Épidémiologie des MICI

Au cours des dernières décennies, l'incidence de la MC et de la RCH s'est profondément modifiée selon un schéma propre à chacune de ces maladies, les rendant

définitivement distinctes l'une de l'autre. Ces modifications sont apparues autant dans le temps que dans l'espace et l'hétérogénéité spatiale de leur incidence est un des principaux arguments pour une cause environnementale à l'origine de ces pathologies.

Les incidences les plus élevées de MICI sont rapportées en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord alors qu'en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie (incluant la Chine), l'incidence des MICI a longtemps été faible. Les données récentes provenant des pays émergents permettent de préciser le profil évolutif général de l'épidémiologie des MICI. Leur incidence semble d'abord basse, puis à mesure que ces pays « s'occidentalisent » ou s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement, la RCH apparaît dans un premier temps alors que l'incidence de la MC reste basse. Dans un second temps, 10 à 15 ans plus tard, la MC émerge à son tour pour finalement rejoindre l'incidence de la RCH, voire la dépasser [13.1].

Les MICI débutent chez l'enfant dans 7 à 25 % des cas en fonction des limites supérieures d'âge d'inclusion au diagnostic et du mode de recrutement (en population générale ou hospitalière) avec le plus souvent, à l'inverse de l'adulte, une prédominance de la MC sur la RCH [13.2]. Dans le registre EPIMAD qui recense en population générale depuis 1988 tous les cas incidents de MICI diagnostiqués dans le Nord-Ouest de la France, les cas pédiatriques (âge d'inclusion au diagnostic < 17 ans) représentent 7 % de l'ensemble des MICI (9 % pour la MC et 5 % pour la RCH), avec la répartition suivante : MC = 72 % ; RCH = 24 % (soit une proportion de 3 MC pour 1 RCH), et CI = 4 % [13.3]. Ce chiffre de 7 % est nettement inférieur aux 20 à 25 % de cas pédiatriques habituellement rapportés dans la littérature. Cette différence tient probablement au fait que la plupart des études publiées ne rendent compte que de cas hospitaliers, à l'inverse des registres en population générale qui colligent l'ensemble des cas de MICI, quel que soit leur prise en charge (médecine libérale ou hospitalière).

L'âge médian au diagnostic des MICI pédiatriques est de l'ordre de 13-14 ans, que ce soit pour la MC ou la RCH. Les MICI atteignent donc surtout les enfants après l'âge de 10 ans, en période péripubertaire ; elles sont rares avant 5 ans et exceptionnelles avant 1 an (moins de 1 % des cas

pédiatriques). On distingue ainsi les *late-onset IBD* (*inflammatory bowel disease* : maladie inflammatoire de l'intestin) qui débutent après 10 ans ; les *EO* (*early onset*)-*IBD*, qui débutent avant 10 ans, et les *VEO* (*very early onset*)-*IBD*, qui débutent avant 6 ans. Les patients avec une MICI à début très précoce (*VEO-IBD*) ont plus fréquemment une atteinte étendue et une évolution sévère [13.4, 13.5]. Chez le jeune enfant ayant une symptomatologie évocatrice de MICI, d'autres diagnostics doivent être éliminés, surtout en cas de début avant l'âge de 2 ans. Il s'agit d'affections le plus souvent monogéniques : entéropathie auto-immune, granulomatose septique, glycogénose de type Ib, déficit immunitaire combiné sévère atypique [13.4]. Parmi les gènes incriminés, détaillés dans une revue diagnostique des formes monogéniques de MICI, on peut citer : *IL10IRA*, *IR10IRB* et *IL10* dans le cadre d'anomalies du récepteur de l'interleukine 10, *TTC7A*, *IPEX*, *PLCG2* [13.5].

La distribution des MICI pédiatriques selon le sexe est l'inverse de ce qu'elle est chez l'adulte, avec une prédominance de garçons pour la MC et de filles pour la RCH. L'inversion du sex-ratio survient pour la MC comme pour la RCH entre 14 et 17 ans, ce qui évoque la possibilité d'un facteur hormonal sous-jacent. Le classique gradient Nord-Sud n'a pas été confirmé chez l'enfant [13.2].

L'incidence des MICI pédiatriques a considérablement augmenté depuis plus de 20 ans. Sur une période de 21 ans, de 1988 à 2008 dans le registre EPIMAD, l'âge médian au diagnostic était similaire dans la MC (14,5 ans) et la RCH (14,1 ans), et ne variait pas au cours du temps. Le délai diagnostique était de 3 mois [Q_1 : 1 – Q_3 : 6] pour la MC et la RCH, également inchangé au cours du temps. L'incidence moyenne annuelle des MICI était de $4,0/10^5$ (3,0 pour la MC ; 0,9 pour la RCH ; et 0,1 pour les CCI). Une augmentation importante de l'incidence de la MC et de la RCH a été observée chez les adolescents (10-16 ans) dans les deux sexes : pour la MC, de $4,3/10^5$ en 1988-1990 à $9,6/10^5$ en 2006-2008 (+ 123 % ; $p < 10^{-3}$) ; pour la RCH, de $1,6/10^5$ à $2,9/10^5$ (+ 81 % ; $p < 10^{-3}$). Cette augmentation importante suggère que des facteurs de risque environnementaux des MICI sont toujours actifs dans le Nord-Ouest de la France. La répartition des localisations digestives initiales ne variait pas au cours du temps, dans la MC comme dans la RCH [13.6].

Dans une revue des données épidémiologiques disponibles sur les MICI pédiatriques datant de 2011, une augmentation de l'incidence était observée dans plus de 60 % des études longitudinales internationales concernant la MC et seulement 20 % de celles concernant la RCH [13.2].

Facteurs de risque des MICI

Facteurs génétiques

La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50-60 % pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes illustrent l'importance des facteurs génétiques. Cependant, la susceptibilité génétique n'est pas seule en cause car le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est que 58 % pour la MC et 6 % pour la RCH. La part environnementale dans l'étiologie des MICI est donc importante, en particulier pour la RCH.

Le premier gène de susceptibilité à la MC a été mis en évidence par une équipe française en 2001 [13.7]. Il s'agit de *NOD2* (*nucleotide oligomerization domain 2*), situé sur le chromosome 16q12. Un variant de ce gène est présent chez un malade sur deux et 15 % des sujets sains : il n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la MC survienne. Il n'y a pas de variants du gène *NOD2* associés à la RCH. Le risque relatif de MC est de 2 à 3 pour les sujets porteurs hétérozygotes d'un variant du gène *NOD2*, alors qu'il est proche de 20 pour les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites. Les variants du gène *NOD2* sont associés à la MC de l'intestin grêle et non du côlon, et l'effet dose des variants est constaté dans l'expression clinique de la maladie. Les patients homozygotes ou hétérozygotes composites ont un âge de début plus précoce et une évolution plus fréquente vers les sténoses. Le mécanisme physiopathologique par lequel les variants du gène *NOD2* prédisposent à la MC reste discuté. Plus de 150 gènes de susceptibilité à la MC ont été identifiés [13.8] dont les gènes *ATG16L1* (*autophagy 16 like 1*) sur le chromosome 2, *IRGM* (*immunity related GTPase M*) sur le chromosome 5, et *IL23R* sur le chromosome 1. La plupart des variants génétiques de susceptibilité à la MC touchent des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens :

- *NOD2* codant un récepteur intracellulaire d'un peptidoglycane bactérien ;
- les gènes *ATG16L1* (*autophagy 16 like 1*) sur le chromosome 2 et *IRGM* (*immunity related GTPase M*) sur le chromosome 5 codant des facteurs impliqués dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes ;
- des gènes régulateurs de la voie interleukine 23-Th17 (*IL23R*), sur le chromosome 1, impliqués dans la défense contre les bactéries et l'inflammation intestinale [13.8].

Ces variants génétiques fortement associés à la MC confortent l'hypothèse que la MC résulte d'une réponse immunitaire inadaptée au microbiote intestinal, en particulier aux bactéries invasives, chez un hôte génétiquement prédisposé. D'autres gènes, non impliqués dans la susceptibilité aux MICI, pourraient moduler leur expression clinique. Certains allèles HLA de classe II ont été associés à des formes plus sévères de RCH et d'autres à la survenue de manifestations extra-intestinales [13.8].

En pratique clinique, il est justifié de faire une enquête génétique à la recherche d'une MICI monogénique en cas de MICI très précoce (VEO-IBD) [13.5]. En revanche, il n'y a pas d'indication à rechercher la présence des variants du gène *NOD2* ou d'autres gènes chez les patients porteurs d'une MICI à début non précoce ou leurs parents sains. Les parents du 1^{er} degré de sujets atteints de MICI doivent être prévenus du sur-risque modéré (x 5 à 10) qu'ils encourrent afin de consulter précocement en cas de symptômes digestifs évocateurs.

Facteurs microbiologiques

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) présents dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Chez l'Homme, le microbiote intestinal, précédemment appelé flore intestinale, est constitué d'environ 100 000 milliards de micro-organismes [13.9]. La MC serait liée à une dérégulation de la réaction immunitaire muqueuse vis-à-vis d'un microbiote intestinal déséquilibré (dysbiose) sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques. L'étude du microbiote intestinal comme cible antigénique et facteur d'inflammation chronique au cours de la MC suscite un grand intérêt. La mise en évidence qu'une dysbiose bactérienne (déséquilibre entre bactéries « délétères » et

« bénéfiques ») constitue un facteur prédictif de rechute après l'arrêt de certains traitements de la MC est un argument fort en faveur de cette hypothèse [13.10]. Une étude multicentrique indique que des taux bas de certaines bactéries potentiellement « protectrices » dans les selles (*Clostridium coccoides* et *Bacteroides*) ainsi que de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, appartenant au phylum des Firmicutes, sont des facteurs prédictifs de rechute après l'arrêt d'un traitement par anti-TNF- α [13.9]. Plusieurs arguments suggèrent qu'une dysbiose bactérienne intestinale puisse contribuer à l'apparition d'une MC.

Modèles animaux

Dans la plupart des modèles, la colite ne se développe pas en l'absence de microbiote. Des modèles de colite expérimentale ont montré que la colite pouvait se transmettre d'une souris génétiquement modifiée à une souris sauvage par les bactéries du microbiote de la souris mutée, suggérant l'existence d'un microbiote « colitogénique » [13.11].

Arguments génétiques

La plupart des variants génétiques de susceptibilité à la MC mentionnés plus haut concernent des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *IL23R*) [13.8].

Arguments sérologiques

De nombreux anticorps dirigés contre des composants microbiens (bactéries, levures) sont présents dans le sang des malades atteints de MC. La présence d'anticorps anti-Omp (protéine de la membrane externe d'*Escherichia coli*), anti-I2 (antigène issu de *Pseudomonas aeruginosa*), et d'ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae*) à un taux élevé semble associée à des formes particulièrement sévères de la MC [13.12].

Arguments bactériologiques

Dans les selles de patients atteints de MC, on observe une réduction quantitative et qualitative (biodiversité) du phylum Firmicutes et particulièrement du groupe *Clostridium leptum*. Une diminution du pourcentage de bactéries appartenant à la famille des *Lachnospiraceae* a aussi été retrouvée associée à la MC. Ce groupe de bactéries comprend la majorité des bactéries productrices

de butyrate, notamment *Faecalibacterium prausnitzii* [13.10, 13.13]. D'autres études du microbiote intestinal muqueux chez des patients atteints de MC ont montré une diminution des bactéries à potentiel anti-inflammatoire, comme les bifidobactéries et les lactobacilles, et la présence en excès de bactéries pathogènes, « délétères », comme certains *Escherichia coli* ayant un phénotype adhérent et invasif favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires [13.9]. Des souches d'*Escherichia coli* associées à la muqueuse iléale de patients atteints de MC ont la capacité d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales intestinales, de survivre et se multiplier dans les macrophages en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces souches sont dénommées AIEC pour *adherent-invasive Escherichia coli*. La prévalence de souches AIEC dans des biopsies de l'iléon terminal provenant de patients adultes était de 36 % chez ceux atteints de MC contre seulement 6 % chez des sujets non atteints de pathologie inflammatoire intestinale [13.14]. Ces souches AIEC ont été mises en évidence chez des enfants atteints de MC [13.15]. Le séquençage du génome de la souche de référence AIEC LF82 a été réalisé, permettant la mise au point de tests moléculaires pour diagnostiquer la présence de telles bactéries chez les patients [13.8].

Une modification du microbiote intestinal associée aux modifications du mode de vie en rapport avec la modernisation de nos sociétés pourrait expliquer en partie l'influence de l'environnement dans la survenue des MICI. L'amélioration de l'hygiène, surtout dans les premières années de la vie, la modification des habitudes alimentaires et l'apparition de la pollution industrielle sont des facteurs pouvant intervenir dans la physiopathologie des MICI, soit directement soit en influençant la composition de la flore intestinale.

Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs de risque environnementaux ont été évoqués dans les MICI, mais les seuls clairement établis sont le tabac et l'appendicectomie.

Le tabac a des effets opposés selon le type de MICI : il « protège » de la RCH mais « favorise » la survenue d'une MC [13.16]. Le risque de RCH est réduit d'environ 40 % chez les fumeurs. Une fois déclarée, la RCH est moins sévère chez les fumeurs : elle s'étend moins souvent sur le côlon proximal,

nécessite plus rarement le recours à la corticothérapie et à une colectomie. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore. À l'inverse, le tabagisme multiplie par plus de deux le risque de MC. Le nombre de poussées de MC est augmenté, le risque de complications (abcès, fistules) plus élevé et le recours aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux biothérapies plus fréquent. Le risque d'intervention chirurgicale et de récurrence postopératoire est également accru. Cet effet ambivalent du tabac dans les MICI n'est pas expliqué. Le tabagisme passif, notamment dans l'enfance, n'influence pas le risque de MICI [13.17].

L'appendicectomie réduit de près de 70 % le risque de RCH [13.18]. Cet effet protecteur n'existe qu'en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans et pour une appendicite aiguë ou une lymphadénite mésentérique (et non de façon erronée pour un syndrome douloureux abdominal). Comme dans le cas du tabac, et de manière indépendante, l'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la RCH avec un risque réduit de colectomie. L'ablation de l'appendice ou son inflammation pourrait protéger de la RCH en modifiant la réponse du système immunitaire muqueux intestinal.

La répartition géographique et l'évolution dans le temps de l'incidence des MICI ont suggéré qu'un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance puisse être associé à un risque accru de MICI. À l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire. Plusieurs études ont révélé une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles et une exposition plus importante dans l'enfance aux antibiotiques chez les patients atteints de MICI [13.19]. L'utilisation d'antibiotiques chez l'enfant multiplie par 3 le risque de développer une MC pendant l'enfance, mais pas de développer une RCH. Ce sur-risque serait lié à une modification du microbiote intestinal chez des patients génétiquement prédisposés. La prise de contraceptifs oraux augmente d'un facteur 2 à 3 le risque de MICI, notamment de MC [13.20]. Cependant, les œstroprogestatifs faiblement dosés en œstrogènes n'influencent pas l'évolution de ces maladies. Les contraceptifs oraux pourraient participer aux lésions de la MC en favorisant les lésions thrombotiques vasculaires gastro-intestinales.

Les habitudes alimentaires et leurs modifications pourraient expliquer les différences de risque de développer une MICI, les antigènes alimentaires constituant avec les antigènes bactériens, la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. L'alimentation, qui a profondément changé ces cinquante dernières années, est probablement le facteur qui influence le plus la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal, agissant indirectement sur les interactions hôte/agent(s) bactérien(s)/réponse immunitaire. Régime pauvre en fibres (légumes et fruits), surconsommation de sucres raffinés, de graisses et de protéines animales, de margarine, de « fast-food », de graisses cuites, de microparticules ; chaîne du froid non respectée ; consommation d'eau du robinet, etc. ont été incriminés, mais aucun n'a été formellement identifié [13.21].

La plupart des patients atteints de MICI incriminent le stress et les facteurs psychologiques dans la survenue et l'évolution de leur maladie. Une étude cas-contrôle réalisée dans le cadre du registre EPIMAD chez des patients adultes n'a pas montré d'influence significative d'événements de vie considérés comme traumatisants sur la survenue d'une MC ou d'une RCH [13.22]. Une revue systématique de la littérature a retrouvé chez l'adulte le rôle significatif du stress dans l'évolution de la RCH et d'un syndrome dépressif dans la MC [13.23]. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent.

Le rôle de l'allaitement maternel est controversé. Il est en effet impossible pour des raisons éthiques évidentes de randomiser des nouveau-nés pour être allaités ou nourris au biberon. Il faut donc se contenter d'études d'observations. Une méta-analyse incluant 7 études a montré que l'allaitement était associé à une diminution du risque de MICI de l'ordre de 30 %, sans différence significative entre la MC (réduction de 36 %) et la RCH (réduction de 28 %) [13.24].

Le rôle des vaccins dans l'apparition des MICI est également controversé. Une méta-analyse de 11 études n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'un lien entre MICI et vaccinations, en particulier la vaccination contre la rougeole et le BCG [13.25].

L'hypothèse du rôle protecteur sur le développement de la MC de l'ensoleillement et de la vitamine D a été évoquée. Une étude réalisée à partir des données de l'assurance-maladie a montré qu'il existait en France une corrélation significative entre la répartition

des cas de MC et le niveau d'exposition solaire à l'échelon départemental ; les départements bénéficiant d'un taux faible d'ensoleillement étaient ceux où l'incidence de la MC était la plus élevée [13.26]. Les patients atteints de MICI ont souvent des taux sériques abaissés de vitamine D et un apport alimentaire faible en vitamine D au diagnostic. Il est difficile de savoir si ces anomalies sont secondaires aux MICI (anorexie, malabsorption, malnutrition) ou jouent un rôle dans leur apparition.

Dans les pays en développement, les infections par les parasites digestifs de type helminthes restent très répandues tandis que les pathologies dysimmunitaires, dont les MICI, sont moins fréquentes que dans les pays industrialisés. Cette observation pourrait être expliquée par une « coévolution » à long terme entre helminthes et vertébrés, suggérant des mécanismes très efficaces d'adaptation mutuelle entre les parasites et leurs hôtes. Des systèmes immunorégulateurs auraient été sélectionnés pour contrôler les infections chroniques dues à des vers, tandis que l'absence de parasites – une situation observée dans les pays occidentaux – pourrait jouer un rôle dans la prévalence croissante de l'allergie, des maladies auto-immunes et pathologies inflammatoires [13.27]. Cette hypothèse est confortée par la démonstration des effets protecteurs de certaines infections à helminthes (schistosomes et nématodes intestinaux) dans des modèles expérimentaux d'allergie ou d'auto-immunité.

Présentations, aspects diagnostiques : clinique, biologie, endoscopie, imagerie

Clinique

Trois types de symptômes cliniques peuvent être révélateurs de la MC chez l'enfant : des symptômes généraux, des symptômes digestifs et extradiigestifs et, spécifiques de cette tranche d'âge, des anomalies de la croissance staturopondérale et du développement pubertaire (qui font l'objet d'un paragraphe spécifique).

Dans la MC, les symptômes digestifs les plus fréquents sont les douleurs abdominales et la diarrhée (seuls 25 % des patients présentent la triade classique douleurs abdominales, diarrhée et perte de poids) ; dans la RCH et la CI, il s'agit des rectorragies et de la

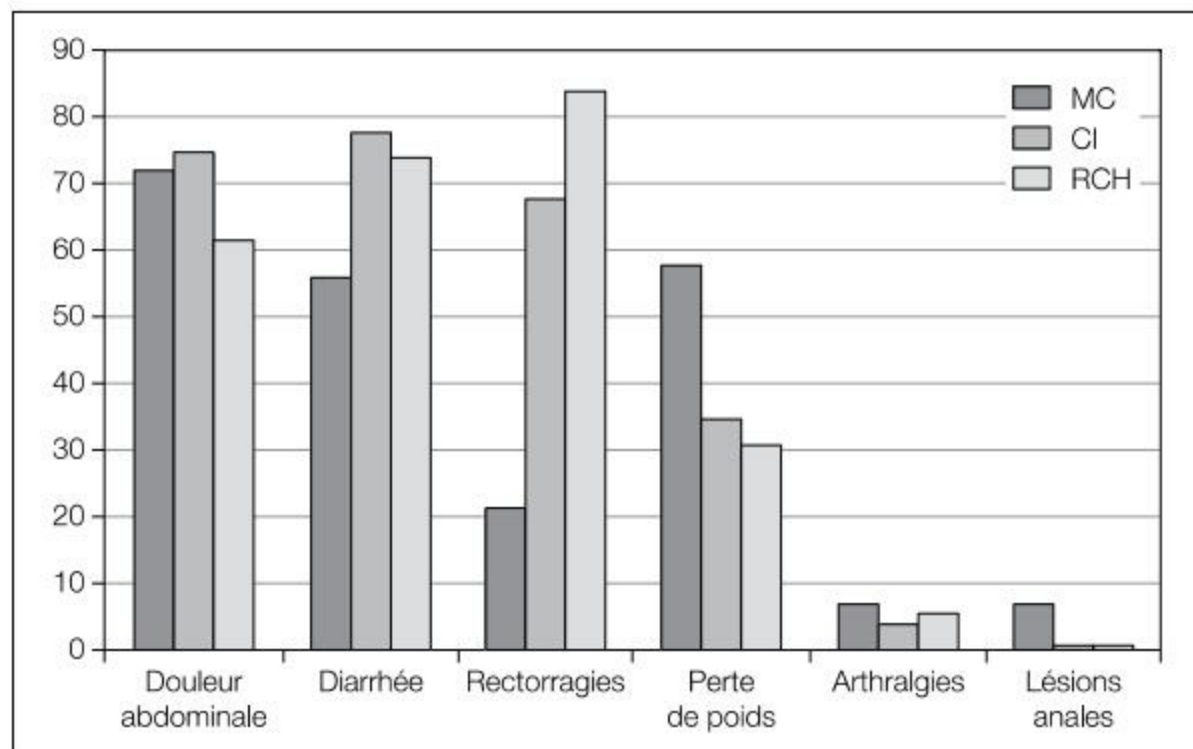


Figure 13.1. Présentation clinique (en %) d'enfants atteints de maladie de Crohn (n = 379), de rectocolite hémorragique (n = 172) et de colite inclassée (n = 72) (d'après [13.28]).

diarrhée. La **figure 13.1** résume la symptomatologie clinique au diagnostic dans une étude prospective sur des cas incidents réalisée en Grande-Bretagne et en Irlande [13.28].

Les douleurs abdominales récurrentes étant particulièrement fréquentes chez l'enfant, il n'est pas toujours aisé de différencier un tableau de MICI (et en particulier de MC) au sein des troubles fonctionnels intestinaux, beaucoup plus fréquents en pratique. Les signes d'alerte évoquant une pathologie organique qui sont rapportés dans la classification de Rome III des troubles fonctionnels intestinaux sont tout particulièrement des signes évocateurs de MICI [13.29] (**tab. 13.1**).

Les lésions anopérinéales de MC (fissures, ulcérations, fistules, abcès) sont fréquentes chez l'enfant mais souvent minimisées, voire niées par les patients ou abusivement banalisées. L'examen de la marge anale doit faire partie intégrante de l'examen clinique d'un enfant consultant pour des troubles digestifs, y compris pendant la période péripubertaire, en veillant à la présence d'un parent ou d'une tierce personne dans la salle d'examen (voir chapitre 26).

Les signes extradiigestifs peuvent précéder les signes digestifs et sont présents au diagnostic dans 5 à 25 % des cas. Ils sont dominés par les arthralgies (les arthrites authentiques sont plus rares), puis par les signes cutanés, en particulier l'érythème

Tableau 13.1. Signes d'alerte évoquant une pathologie organique (d'après [13.29]).

- Douleurs abdominales localisées dans l'hypochondre droit ou la fosse iliaque droite
- Douleurs abdominales réveillant l'enfant
- Dysphagie
- Vomissements persistants
- Saignements digestifs
- Diarrhée nocturne
- ATCD familiaux (ulcère gastroduodénal, maladie coeliaque, MICI)
- Arthralgies ou arthrite(s)
- Lésions anopérinéales
- Perte de poids (non volontaire)
- Décélération de la croissance staturale
- Retard pubertaire
- Fièvre inexpliquée

nouveaux, et beaucoup plus rares, les signes oculaires (uvéite, iridocyclite) [13.30].

La fièvre, la perte de poids et les lésions anopérinéales semblent plus fréquents au diagnostic chez l'enfant que chez l'adulte.

Biologie

Le syndrome inflammatoire biologique non spécifique (CRP, VS, orosomucoïde) est beaucoup plus fréquemment perturbé dans la MC que dans la RCH, mais sa sensibilité reste inférieure à 80-90 % [13.31]. Le dosage de

la calprotectine fécale (une protéine liée au calcium présente dans les polynucléaires neutrophiles) apporte une aide significative dans la distinction entre MICI et pathologie fonctionnelle digestive. Une méta-analyse de 8 études pédiatriques colligeant 394 cas de MICI et 321 contrôles indemnes de MICI a montré une sensibilité excellente (98 %) pour le diagnostic de MICI et une spécificité plus modeste (68,2 %) [13.32]. La calprotectine fécale a une valeur diagnostique supérieure aux autres critères non spécifiques d'inflammation, tels la CRP ou la leucocytose [13.33]. Un taux de calprotectine fécale supérieur à 100-150 $\mu\text{g/g}$ de selles indique la présence d'une inflammation de la muqueuse intestinale. Néanmoins, l'élévation de la calprotectine fécale n'est pas spécifique des MICI et peut être observée en cas d'allergie alimentaire, d'infection digestive ou de maladie cœliaque.

Les marqueurs sériques des MICI, qu'il s'agisse des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et des anticorps dirigés contre la région périnucléaire du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA) ont une assez bonne spécificité (85 à 95 % selon les études) mais une sensibilité médiocre (20 à 60 %). Le profil de positivité est différent entre MC (ASCA+ et p-ANCA-) et RCH (ASCA- et p-ANCA+) mais sans que ce profil soit fiable à l'échelon individuel. La combinaison de différents marqueurs biologiques et notamment du dosage de la calprotectine fécale et des marqueurs sériques permet d'améliorer la valeur diagnostique et la valeur prédictive des examens [13.34].

Endoscopie

La coloscopie est l'examen clé du diagnostic. L'anesthésie générale permet de faire systématiquement un examen attentif de la marge anale et du périnée. La coloscopie doit être prudente, avec une insufflation limitée, tout en ayant comme objectif d'être la plus complète possible, comportant une iléoscopie rétrograde. L'examen endoscopique du tractus digestif supérieur doit lui être systématiquement associé [13.35, 13.36]. Il est nécessaire de décrire les lésions primaires segment par segment (fig. 13.2 à 13.6), leur répartition sur les différents segments examinés, leur intensité, et si possible faire une estimation de la surface lésée. Au cours de la MC, les lésions macroscopiques sont typiquement plurisegmentaires et focales, pouvant toucher tous les segments du tube digestif.



Figure 13.2. Ulcérations aphtoïdes.



Figure 13.3. Ulcérations superficielles.



Figure 13.4. Ulcérations creusantes.



Figure 13.5. Erythème diffus, fragilité muqueuse, saignement en nappe.



Figure 13.6. Aspect granité.

Au cours de la RCH, elles sont continues depuis le bas rectum et remontent plus ou moins haut dans le côlon, avec une atteinte muqueuse et sous-muqueuse, sans intervalle de muqueuse saine et sans atteinte haute. Le **tableau 13.2** résume les principaux aspects observés au cours de l'iléocoloscopie dans la MC et la RCH.

L'endoscopie permet de faire des prélèvements multiples, étagés en zones pathologiques (quelle que soit la zone), en particulier sur les berges des ulcérations mais aussi systématiquement en zone saine (notamment gastrique, duodénale, iléale et rectale) pour examen anatomopathologique et, si nécessaire, microbiologique. Des granulomes épithélioïdes, pathognomoniques de la MC, sont observés dans 40 à 50 % des cas au diagnostic. La pratique de ces prélèvements systématiques dans des segments macroscopiquement sains améliore le rendement diagnostique des prélèvements anatomopathologiques et en particulier la mise en évidence de granulomes épithélioïdes dans le grêle ou le tractus digestif supérieur [13.37]. Même en l'absence de lésions macroscopiques du tractus digestif supérieur, la réalisation de biopsies multiples permet de mettre en évidence un granulome épithélioïde dans 10 à 20 % des cas. Le **tableau 13.3** rapporte les lésions anatomopathologiques des MICI et les aspects permettant de différencier MC et RCH.

Tableau 13.2 Comparaison des aspects endoscopiques observés au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH).

	Maladie de Crohn	RCH
Fréquence des lésions élémentaires		
Diminution de la vascularisation	+	+++
Aspect granité, friable	+	+++
Ulcérations aphtoïdes	+++	-
Ulcérations superficielles	+++	+
Ulcérations creusantes	+++	-
Localisations des lésions		
Intervalles de muqueuse saine	Oui	Non
Rectum	± Atteint	Quasi constamment atteint ±
Iléon	± Atteint	Indemne

Tableau 13.3. Comparaison des aspects anatomopathologiques observés au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH).

Anatomopathologie	Maladie de Crohn	RCH
Lésions	Focales, hétérogènes	Diffuses, homogènes
Inflammation	Transmurale	Muqueuse et sous-muqueuse
Mucosécrétion	Présente	Réduite
Granulome épithélioïde	Spécifique	Absent
Abcès cryptiques	En foyers	Nombreux
Distorsion des glandes	Absente	Caractéristique
Hyperplasie lymphoïde	Diffuse : muqueuse, sous-muqueuse et séreuse	Focale : muqueuse et surface de la sous-muqueuse

Imagerie

L'échographie, la tomodensitométrie et l'entéro-IRM complètent les données endoscopiques pour évaluer l'extension de la MC, en particulier au niveau du grêle. L'échographie est devenue un examen de référence dans l'exploration des MC grâce à la meilleure définition des appareils qui permettent de bien visualiser les épaississements pariétaux [13.38]. Elle reste toutefois dépendante de l'opérateur. L'opacification par transit baryté du grêle est obsolète et la tomodensitométrie (en dehors de situations d'urgence telles que les perforations) a l'inconvénient majeur de son caractère irradiant. La préoccupation de l'irradiation est devenue un élément important de l'approche diagnostique et du suivi des MICI, *a fortiori* dans les formes à révélation précoce. Dans l'étude rétrospective de Fuchs et al., 15 (6 %) des 257 enfants suivis pour une MICI avaient déjà reçu une dose cumulée supérieure à 50 mSv, considérée comme élevée [13.39].

L'entéro-IRM a de bonne sensibilité, spécificité et concordance interobservateur [13.40]. C'est l'examen à privilégier conjointement à l'échographie ; il est moins disponible et a l'inconvénient de nécessiter une préparation colique et l'ingestion de quantités importantes de produit laxatif, souvent mal acceptées de façon répétée. Néanmoins, l'entéro-IRM a un caractère irremplaçable dans l'exploration des lésions anopérinéales et pelviennes, peu accessibles à l'échographie, notamment pour la recherche de fistules.

Il faut explorer complètement la première poussée de MC, surtout en cas de colite

isolée, mais être économe en examens complémentaires à visée morphologique dans les poussées ultérieures, surtout si la sémiologie clinique est analogue à celle de la poussée inaugurale de la MC. Il faut en effet garder à l'esprit le risque d'exposition aux radiations sur un organisme en croissance.

Autres examens d'endoscopie du grêle

La vidéocapsule endoscopique (VCE) permet la visualisation de lésions non accessibles en endoscopie « conventionnelle », mais elle a des limites. La définition des lésions manque encore de consensus et de scores validés, la valeur diagnostique de la VCE, en comparaison avec l'imagerie (échographie, entéro-IRM) doit être évaluée prospectivement, et le risque de rétention de la capsule n'est pas nul. La VCE trouve une indication élective en cas de lésions « suspendues » isolées ou préférentielles du grêle, et pour faciliter le diagnostic différentiel entre MC et RCH. Les enfants sont le plus souvent capables d'ingérer la capsule dès l'âge de 8 ans. La VCE peut être mise en place dans le duodénum à l'occasion d'une endoscopie digestive. Dans une série prospective, la VCE a aidé au diagnostic de MC dans 15 cas sur 18 et modifié la prise en charge dans 14 cas [13.41]. L'entéroscopie est encore d'une faible disponibilité en milieu pédiatrique et son caractère invasif doit être pris en compte en comparaison des moyens d'imagerie non irradiants [13.42].

Critères diagnostiques, classifications

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques des MICI pédiatriques sont analogues à ceux de l'adulte. Des recommandations pour le diagnostic des MICI appelées « critères de Porto » ont été publiées par l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) [13.35]. Un critère chronologique est nécessaire (évolution depuis plus de 6 semaines sauf cas particulier) pour différencier les MICI des colites aiguës. La réalisation systématique

d'une coproculture est recommandée pour éliminer une infection microbienne sous-jacente même si celle-ci peut parfois révéler une MICI sous-jacente. Le diagnostic de MC et de RCH peut être considéré comme certain, probable ou possible selon les critères présents. Une CI peut rester non classée si elle est compatible avec une MC ou une RCH possible, mais le terme de CI ne devrait être retenu qu'après une exploration complète du tube digestif. Les registres épidémiologiques s'efforcent d'adopter des critères communs pour pouvoir établir des comparaisons géographiques et chronologiques. Le **tableau 13.4** résume les critères diagnostiques utilisés dans la plupart des registres [13.3].

Tableau 13.4. Critères diagnostiques de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique et de la colite indéterminée (d'après [13.3]).

Maladie de Crohn (MC) <i>MC certaine</i> : présence de granulomes épithélioïdes (biopsies endoscopiques ou pièces de résection chirurgicale) <i>MC probable</i> ; 2 circonstances : <ul style="list-style-type: none">• lésions du côlon sans atteinte du grêle et au moins 3 des 4 critères suivants :<ul style="list-style-type: none">- histoire de diarrhée ou de douleurs abdominales depuis au moins 6 semaines- anomalies radiologiques et/ou endoscopiques avec lésions segmentaires d'aspect pavimenteux et/ou sténose(s) colique(s)- anomalies histologiques compatibles avec la MC- fistule(s) et/ou abcès en relation avec les lésions intestinales• lésions du grêle avec ou sans atteinte du côlon et, quelle que soit la durée des symptômes, présence d'au moins 2 des 4 critères ci-dessus <i>MC possible</i> ; 2 circonstances : <ul style="list-style-type: none">• lésions du côlon sans atteinte du grêle et 2 des 4 critères indiqués ci-dessus• lésions du grêle avec ou sans atteinte du côlon et, quelle que soit la durée des symptômes, présence d'un des 4 critères indiqués ci-dessus
Rectocolite hémorragique (RCH) <i>RCH certaine</i> ; 2 circonstances : <ul style="list-style-type: none">• histoire de diarrhée et/ou de rectorragies depuis au moins 6 semaines et présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :<ul style="list-style-type: none">- anomalies endoscopiques typiques avec muqueuse friable et granitée et/ou ulcérations superficielles- anomalies radiologiques incluant ulcérations, sténose et microcôlon- anomalies histologiques typiques sur les biopsies endoscopiques ou chirurgicales, avec en particulier abcès cryptiques• lésions du grêle avec ou sans atteinte du côlon et au moins 2 des 4 critères ci-dessus <i>RCH probable</i> ; 3 circonstances : <ul style="list-style-type: none">• histoire de diarrhée et/ou de rectorragies depuis au moins 6 semaines et présence d'au moins 1 des 3 critères ci-dessus• histoire d'au moins 6 semaines de symptômes digestifs sans diarrhée ni rectorragies et 2 des 3 critères ci-dessus• pièce de colectomie montrant des signes évocateurs de RCH mais sans signes typiques <i>RCH possible</i> : histoire clinique compatible mais sans anomalies morphologiques ou histologiques
Colite indéterminée (CI) Histoire compatible avec une colite chronique (au moins 6 semaines), aussi bien MC que RCH

Classifications (localisations et phénotypes évolutifs)

La MC a une grande diversité de localisations mais quelles que soient les études, la localisation iléocolique est la plus fréquente dans l'enfance. La localisation de l'atteinte dans la RCH est différente de celle de l'adulte : les rectites isolées sont plus rares et les atteintes pancoliques plus fréquentes. Les MICI ont également une extrême diversité dans leur évolution. La MC concernant toute l'épaisseur pariétale peut se compliquer de sténose ou de perforation. La RCH peut également comporter une activité inflammatoire variée.

Devant ces localisations et ce phénotype évolutif variables, une classification des MICI, dite classification de Montréal [13.43], valable quel que soit l'âge, a été mise au point en 2006. Elle a été modifiée, uniquement pour l'enfant et l'adolescent, en 2010 à Paris (classification de Paris), en introduisant des aspects plus pédiatriques, en particulier le retentissement sur la croissance [13.44]. Les *tableaux 13.5* et *13.6* résument ces deux classifications respectivement pour la MC et la RCH. Dans l'étude prospective du registre EUROKIDS [13.45], on retrouvait au diagnostic de MC la répartition suivante :

- pour la localisation : L1 (iléon isolé) = 16 %, L2 (côlon isolé) = 27 %, L3 (iléocolique) = 53 %, L4 (tractus digestif supérieur isolé) = 4 % (sur 582 dossiers complets) ;
- pour le phénotype évolutif : B1 (non sténosant, non pénétrant) = 82 %, B2 (sténosant) = 12 %, B3 (pénétrant) = 5 %, B4 (sténosant et pénétrant) = 2 % (sur 1 177 dossiers complets).

Dans l'étude du registre EPIMAD [13.3], on retrouvait au diagnostic de RCH la répartition suivante pour la localisation, exprimée dans le sens proximal :

- E1 (atteinte rectale isolée) = 31 % ;
- E2 (atteinte du côlon gauche ne dépassant pas l'angle splénique) = 25 % ;
- E3 (atteinte remontant jusqu'au transverse ne dépassant pas l'angle hépatique) = 11 % ;
- E4 (atteinte dépassant l'angle hépatique) = 33 %.

Il n'y avait pas d'influence du sexe sur la localisation au diagnostic, que ce soit pour la MC ou la RCH.

En pratique clinique, il est plus facile d'avoir des repères simples permettant d'éliminer une RCH tant est importante la distinction entre RCH et MC pour l'approche thérapeutique, notamment avant une éventuelle colectomie. Ces critères d'exclusion de la RCH, soulignés dans la classification de Paris [13.44] sont indiqués dans le *tableau 13.7*.

Tableau 13.5. Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn (d'après [13.43, 13.44]).

Maladie de Crohn	Montréal (2006)	Paris (2010)
Âge au diagnostic	A1 : < 16 ans A2 : 17 à 40 ans A3 : > 40 ans	A1a : 0-10 ans A1b : 10-17 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans
Topographie	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus digestif supérieur isolé (non exclusif)	L1 : 1/3 iléon terminal ± cæcum L2 : colique L3 : iléocolique L4a : tractus digestif supérieur en amont du Treitz L4b : de l'angle de Treitz au 1/3 iléon terminal
Phénotype	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant P : atteinte anopérinéale (ajouté)	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant B2B3 : sténosant et pénétrant P : atteinte anopérinéale (ajouté)
Croissance		G0 : pas de ralentissement G1 : ralentissement

Tableau 13.6. Classifications de Montréal et de Paris pour la rectocolite hémorragique (RCH) (d'après [13.43, 13.44]).

RCH	Montréal (2006)	Paris (2010)
Étendue des lésions	E1 : rectite (« proctitis ») Atteinte limitée au rectum (en dessous de la charnière rectosigmoïdienne)	E1 : rectite (« proctitis »)
	E2 : colite gauche Atteinte en dessous de l'angle splénique	E2 : colite gauche Atteinte en dessous de l'angle splénique
	E3 : colite étendue Atteinte au-delà de l'angle splénique	E3 : colite étendue Atteinte jusqu'à l'angle hépatique
		E4 : pancolite Atteinte au-delà de l'angle hépatique
Activité	Rémission (S0), activité mineure (S1), activité modérée (S2), activité sévère (S3)	S0 : « jamais » sévère S1 : sévère (PUCAI > 65)

PUCAI : *pediatric ulcerative colitis activity index*.

Tableau 13.7. Signes excluant/rendant très peu probable le diagnostic de RCH (d'après [13.44]).

- Présence d'une maladie anale
- Intervalles de muqueuse saine (microscopique)
- Rectum sain
- Sténose, aspect pavimenteux, ulcérations linéaires de l'iléon (même en cas de pancolite)
- Iléite macroscopique avec caecum sain
- Présence de granulomes (quelle que soit la localisation)
- Atteinte macroscopique étendue du tractus digestif supérieur (ulcérations, aspect pavimenteux)

Activité, évolution, facteurs pronostiques

L'activité, en particulier inflammatoire, des MICI étant d'une grande variabilité, des scores ont été élaborés pour donner une certaine objectivité à son évaluation.

Maladie de Crohn

La MC peut être évaluée par le score de Harvey-Bradshaw qui est très ancien mais d'une extrême simplicité par son caractère purement clinique (**tab. 13.8**) [13.46]. Le score pédiatrique PCDAI (*pediatric Crohn disease activity index*) est une modification du score de Best ou CDAI (*Crohn disease activity index*) intégrant des données spécifiques sur la croissance et des paramètres biologiques (**tab. 13.9**) [13.47].

Tableau 13.8. Score de Harvey et Bradshaw [13.46].

Bien être général 0 = très bien (vie normale) 1 = pas très bien (asthénie, perte de l'appétit) 2 = médiocre (perte de poids ou fièvre) 3 = mal (perte de poids et fièvre) 4 = très mal (alitement)
Douleur abdominale 0 = aucune 1 = légère 2 = modérée 3 = sévère
Nombre de selles liquides par jour :
Masse abdominale 0 = absence 1 = douteuse 2 = présente 3 = présente et sensible
Complications Compter 1 pour chaque élément présent : arthralgies, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, nouvelle fistule, abcès
Score < 4 : maladie inactive Entre 4 et 12 : maladie active Supérieur à 12 : maladie active très sévère

Les complications évolutives de la MC reflètent le caractère transmural de l'atteinte avec un risque de sténoses, plus ou moins serrées et étendues dont le caractère

Tableau 13.9. Score pédiatrique d'activité de la maladie de Crohn (*pediatric Crohn's disease activity index* ou PCDAI) [13.47].

Selles/jour	
Aucune	0
< 5 ± sang	5
≥ 5 et sang abondant	10
Douleurs abdominales	
Absentes	0
Modérées	5
Sévères	10
Etat général	
Bon	0
Moyen (activité limitée)	5
Mauvais (arrêt de scolarité ou alitement)	10
Poids	
Gain normal	0
Stagnation	5
Perte de poids ≥ 10 %	10
Taille/vitesse de croissance	
≥ - 1 DS	0
≤ - 1 DS < - 2 DS	5
≤ - 2 DS	10
Masse abdominale	
Absente	0
Douteuse	5
Certaine	10
Lésions anales	
Absentes	0
Fissures	5
Fistules/abcès	10
Manifestations extra-intestinales, articulaires, cutanées, fièvre > 38. °C, uvéite	
Absente	0
Une	5
Deux et plus	10
Hématocrite (%) (11-19 ans)	
≥ 34	0
29-33	2,5
< 29	5
Vitesse de sédimentation (mm à la 1^{re} heure)	
< 20	0
20-50	2,5
> 50	5
Albumine (g/L)	
≥ 35	0
31-34	2,5
≤ 30	5
Total	
Rémission < 20	
Atteinte moyenne : 30-50	
Poussée sévère : > 50	



Figure 13.7. Imagerie en résonance magnétique (IRM) : fistule et abcès rétrorectal avec ostéite sacrée au cours d'une MC (cliché du Dr Bertrand Bruneau, CHU de Rennes).

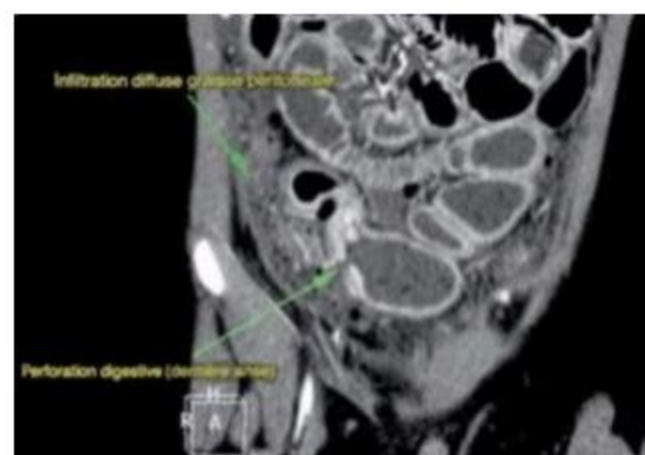


Figure 13.8. Tomodensitométrie (TDM) : péri-tonite avec perforation iléale en amont d'une sténose de la dernière anse grêle au cours d'une MC (cliché du Dr Bertrand Bruneau, CHU de Rennes).

inflammatoire ou fibreux est difficile à apprécier. Les formes dites « perforantes » exposent à des complications de type abcès, fistule et péritonite plus ou moins cloisonnée (fig. 13.7 et 13.8). Ces complications expliquent le taux élevé de traitement chirurgical au cours de la MC alors que la résection des segments atteints n'entraîne pas la guérison de la maladie.

Par rapport aux adultes, la MC se caractérise chez l'enfant par une progression précoce et rapide des lésions. Dans une série américaine de 276 cas de MC, une extension globale des lésions était observée dans 39 % des cas dans un délai de 2 ans. La prévalence des phénotypes sévères B2

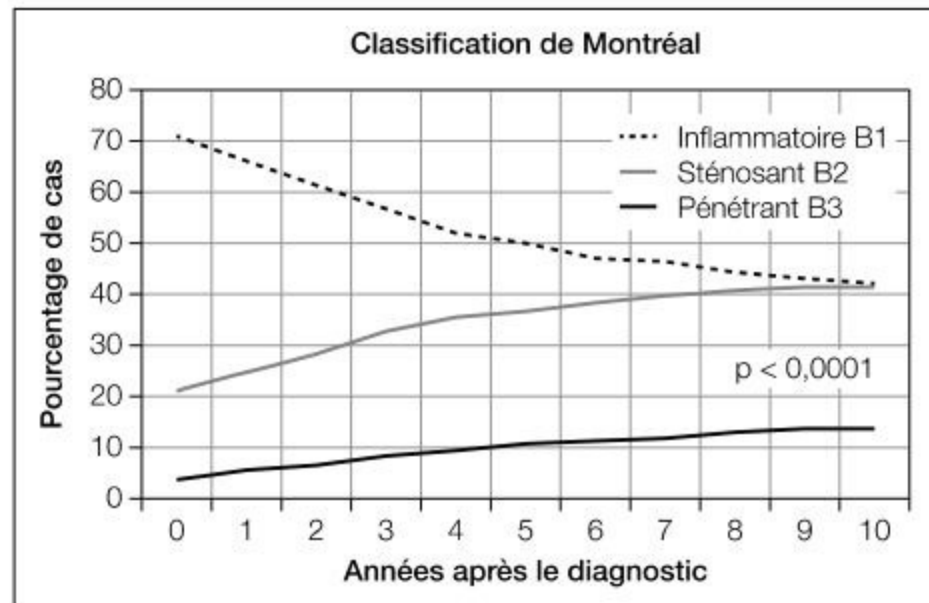


Figure 13.9. Évolution du phénotype de la MC dans la cohorte pédiatrique EPIMAD 1988-2002 (n = 401) (d'après [13.49]).

(sténosant) et B3 (pénétrant) passait de 9 % au diagnostic à 24 % 4 ans plus tard [13.48]. Le suivi longitudinal de la cohorte pédiatrique de 401 enfants atteints de MC du registre EPIMAD (médiane de suivi de 84 mois) a retrouvé : une extension globale des lésions dans 31 % des cas, une augmentation de la prévalence de l'atteinte iléocæcale (+ 21 %), de l'atteinte du tractus digestif supérieur (+ 18 %), des lésions anopérinéales (+ 18 %), et un recours à la chirurgie dans 34 % des cas à 5 ans du diagnostic [13.49]. La prévalence des phénotypes sévères B2 et B3 a augmenté au cours du suivi de 25 % à 44 % pour B2 et de 4 % à 15 % pour B3 avec une diminution parallèle du phénotype B1 (inflammatoire) (fig. 13.9) [13.49]. La figure 13.9 montre que les modifications de phénotype surviennent surtout dans les 5 années qui suivent le diagnostic. La notion d'une évolution de la MC plus agressive chez l'enfant que chez l'adulte est communément admise. Au cours de la MC de l'enfant, tout comme chez l'adulte, aucun paramètre clinique ne prédit l'évolution sévère, que celle-ci soit définie par un IMC, un poids ou une taille < - 2DS ou au moins une résection intestinale [13.50].

L'évaluation de l'activité de la maladie par des scores essentiellement cliniques est limitée, avec la crainte de laisser évoluer des lésions endoscopiques pouvant aboutir à bas bruit à des complications de type sténose ou fistule. Le dosage de la calprotectine fécale peut être proposé pour compléter l'évaluation clinique de façon non invasive ; il

semble corrélé aux scores cliniques et endoscopiques [13.51]. L'évaluation de l'activité endoscopique peut être réalisée au moyen d'un score endoscopique validé (CDEIS), quel que soit l'âge du patient [13.52]. Le contrôle endoscopique sous traitement pour vérifier la cicatrisation muqueuse (*mucosal healing*) est un critère de mise en rémission de plus en plus souvent exigé chez l'adulte. La cicatrisation muqueuse semble en effet corrélée à un meilleur pronostic, notamment en termes de corticodépendance et d'hospitalisations. Cette réévaluation endoscopique est trop peu pratiquée chez l'enfant. Dans l'étude de Thakkar et al portant sur 230 enfants ayant une MICI avérée, l'absence de cicatrisation muqueuse entraînait une adaptation de la prise en charge thérapeutique dans 80 % des cas contre seulement 20 % des cas en cas de cicatrisation muqueuse [13.53].

De nombreux facteurs ont été étudiés (présence d'ASCA, de granulomes, de mutation du gène *NOD2* notamment) pour évaluer le risque d'évolution compliquée mais aucun n'a de valeur pronostique significative par rapport aux paramètres cliniques. Plusieurs études soulignent le mauvais pronostic lié au jeune âge (concernant donc l'enfant et l'adolescent) et à la présence de lésions anopérinéales [13.54]. Les données disponibles sur l'influence de la cicatrisation muqueuse sur ces facteurs pronostiques défavorables sont encore insuffisantes pour en faire un objectif systématique de la prise en charge des enfants atteints de MC.

Rectocolite hémorragique

La RCH présente également une activité inflammatoire variable qui peut être évaluée au moyen d'un score pédiatrique (PUCAI) validé (tab. 13.10) [13.55]. L'évolution dans une cohorte de 113 cas incidents colligés dans le registre EPIMAD de 1988 à 2002 avec un suivi médian de 77 mois était marquée par une extension de la RCH chez 49 % des enfants. Cette extension était beaucoup plus fréquente en cas de délai diagnostique de plus de 6 mois (odd-ratio : 5) et d'antécédents familiaux de MICI (odd-ratio : 11,8). Le taux cumulé de colectomie était de 8 % à 1 an, 15 % à 3 ans et 20 % à 5 ans [13.56]. Le risque de colectomie était plus élevé en cas de symptômes extradiigestifs au diagnostic et d'extension de la RCH. Dans une cohorte américaine de 115 enfants atteints de RCH, recrutés dans un centre hospitalier de référence et suivis pendant une durée médiane de 4,4 ans, une extension de la RCH était observée dans 41 % des cas. Le taux cumulé de colectomie était de 4 % à 1 an, 14 % à 5 ans et 16 % à 10 ans. Le risque de colectomie était plus élevé chez les filles présentant une rectite au diagnostic [13.57]. Tout comme pour la MC, les données disponibles sur l'influence de la cicatrisation muqueuse sur ces facteurs pronostiques défavorables sont encore insuffisantes pour en faire un objectif systématique de la prise en charge des enfants atteints de RCH.

Évolution des symptômes extradiigestifs au cours des MICI

Présents dans 5 à 15 % des cas au moment du diagnostic, leur fréquence augmente de façon incontestable au cours de l'évolution et leur gravité peut nécessiter un traitement spécifique, y compris l'utilisation d'anti-TNF- α (pour des formes cutanées graves par exemple, à type de *pyoderma gangrenosum*) [13.58]. Dans une étude américaine portant sur 1 649 enfants < 18 ans, l'incidence de symptômes extradiigestifs (SED) était de 6 % avant le diagnostic de MICI. En considérant les 1 552 enfants indemnes de SED au diagnostic, l'incidence cumulée de SED (dominés par les arthrites et les aphtes buccaux) passait de 9 % à 1 an

Tableau 13.10. Score pédiatrique d'activité de la RCH (*pediatric ulcerative colitis activity index* ou PUCAI).

Douleurs abdominales	
Absentes	0
Douleur « négligeable »	5
Douleur « non négligeable »	10
Rectorragies	
Absentes	0
Faible quantité (moins de 1 selle sur 2)	10
Faible quantité, presque toutes les selles	20
Grande quantité (> 50. % du contenu fécal)	30
Consistance des selles	
Moulées	0
Molles	5
Liquides	10
Nombre de selles par jour	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
Selles nocturnes	
Absence	0
Présence	10
Activité	
Non limitée	0
Limitation occasionnelle	5
Très limitée	10
Total	
≤ 10 : rémission ; forme inactive	
10-34 : activité faible	
35-64 : activité modérée	
≥ 65 : forme sévère	
Réponse thérapeutique	
Diminution de 10 points : réponse faible	
Diminution de 20 points : réponse modérée	
Diminution de 30 points : réponse forte	

à 19 % à 5 ans et 29 % à 15 ans du diagnostic [13.30]. Le type de MICI (MC ou RCH) et l'âge au diagnostic n'avaient pas d'influence sur l'incidence des SED. La présence de SED peut indirectement témoigner d'un mauvais contrôle de la maladie digestive.

Retentissement nutritionnel, croissance staturale, développement pubertaire, taille définitive, devenir à l'âge adulte

Retentissement nutritionnel, croissance staturale et développement pubertaire

Le retentissement sur l'état nutritionnel et la croissance fait pleinement partie des critères de diagnostic de MICI (surtout pour la MC) et la perte de poids est un des symptômes les plus fréquents au diagnostic (tab. 13.1). L'évaluation de l'état nutritionnel, de la croissance staturopondérale et du développement pubertaire, essentielle au cours des MICI chez l'enfant est détaillée dans le tableau 13.11. L'amaigrissement est quasi constant au diagnostic, et dans environ la moitié des cas, le poids au diagnostic est inférieur au 3^e percentile ou à - 2 déviations standard (DS). Comme la croissance pondérale est souvent associée à un ralentissement statural, l'indice de masse corporelle n'est pas toujours altéré. Dans une série de 261 patients du registre EPIMAD, l'IMC était inférieur à - 2 déviations standard chez 32 % des patients au diagnostic [13.59]. Une étude nord-américaine incluant 783 patients pédiatriques a montré que l'indice de corpulence était inférieur au 5^e percentile chez 23 % des enfants ayant une MC et 8 % de ceux ayant une RCH. Un surpoids (IMC > 90^e percentile) était noté dans respectivement 10 % des cas de MC et 25 % des cas de RCH [13.60]. L'existence d'un surpoids ne permet pas d'écarter l'hypothèse d'un diagnostic de MICI (MC et encore plus RCH) chez l'enfant et l'adolescent.

La fréquence du retard de croissance staturale est diversement appréciée selon les séries, en raison de l'hétérogénéité des définitions. Un retard statural, défini par une taille inférieure au 3^e percentile ou à - 2 DS, est observé dans environ un quart des cas. Il est d'autant plus fréquent que la maladie a débuté tôt dans l'enfance mais ne dépend ni de la localisation ni de l'étendue des lésions. Dans la série de 261 enfants ayant une MC colligés dans le cadre du registre EPIMAD, on notait une taille inférieure à - 2 DS dans 10 % des cas au diagnostic et dans 7 % des cas au suivi maximal [13.59]. Le retard de croissance staturale peut constituer pendant plusieurs

Tableau 13.11 Évaluation de l'état nutritionnel, du développement pubertaire et de la minéralisation osseuse au cours des MICI chez l'enfant (d'après [13.62]).

- Recueillir si possible le poids et la taille avant le début de la maladie
- Recueillir le poids et la taille des parents. Calculer la taille cible du patient
- Retentissement statural : courbes de taille (infléchissement de plus d'une DS) et de vitesse de croissance en taille tous les 4-6 mois (limite inférieure de la normale : 4-5 cm/an, quel que soit le sexe entre l'âge de 3 ans et le début de la puberté). Suivi jusqu'à acquisition de la taille définitive
- Retentissement pondéral (courbe de poids et d'indice de masse corporelle)
- Développement pubertaire (classification de Tanner, mesure par orchidomètre)
- Recherche de signes carenciels : cheveux plus rares et cassants (fer, zinc) ; desquamation des extrémités (zinc) ; pâleur cutanéomuqueuse (fer)
- Signes d'entéropathie exsudative (œdèmes des membres inférieurs, hippocratismes digitaux)
- Développement osseux : mesure annuelle de l'âge osseux et de la densité minérale osseuse (pondérée idéalement par l'âge osseux)
- Évaluation des ingesta (calories, calcium, vitamines, zinc) : enquête alimentaire, consultation de diététique
- Carences nutritionnelles spécifiques (dosages sériques : fer, acide folique, 25(OH) vitamine D, zinc...)

mois voire plusieurs années la seule expression clinique de la MC. Les courbes de vitesse de croissance permettent de mieux authentifier ce ralentissement de la croissance souvent présent au diagnostic, dans 88 % des cas dans l'étude de Kanof *et al.* [13.61]. Ce ralentissement de la vélocité de croissance précédait une fois sur deux dans cette étude l'apparition des symptômes digestifs.

Il faut donc évoquer le diagnostic de MC en présence d'un retard statural apparemment isolé. Le dépistage précoce du retentissement statural de la maladie est essentiel. Il repose sur des critères dynamiques simples : vélocité de croissance staturale inférieure à 4-5 cm/an de l'âge de 3 ans jusqu'au début de la puberté, quel que soit le sexe ; infléchissement de plus d'une déviation standard de la courbe de taille. La prise en charge thérapeutique a pour objectif de permettre à l'enfant d'atteindre à l'âge adulte une taille la plus proche possible de sa taille cible, qui

dépend de la taille de ses deux parents. Chez la fille, la taille cible (cm) est obtenue par la formule : [taille du père (cm) + taille de la mère (cm) – 13]/2. Chez le garçon, la taille cible (cm) est obtenue par la formule : [taille du père (cm) + taille de la mère (cm) + 13]/2.

Le retard de maturation justifie la réalisation d'une radiographie du poignet pour évaluation de l'âge osseux. Le pronostic statural définitif est d'autant meilleur que l'âge osseux est retardé par rapport à l'âge chronologique (c'est-à-dire l'âge d'état-civil), témoignant alors d'importantes capacités résiduelles de croissance, sous réserve que la MC soit bien contrôlée. Le développement pubertaire est apprécié selon la classification de Tanner en cinq stades du stade I (prépubère ou infantile) au stade V (adulte). Le retard pubertaire est défini par l'absence de tout caractère sexuel secondaire chez la fille à l'âge de 13 ans (le premier signe est le développement des mamelons) et chez le garçon à l'âge de 14 ans (le premier signe est l'augmentation du volume testiculaire).

L'anorexie, la malabsorption intestinale, l'entéropathie exsudative, l'augmentation des besoins énergétiques liée à l'inflammation et la réparation tissulaire, et les effets secondaires des médicaments, en particulier des corticoïdes, sont autant de facteurs de dénutrition, de retard de croissance staturale et de développement pubertaire. L'anorexie joue un rôle important avec une adaptation fonctionnelle à la tolérance du tube digestif (la diminution des *ingesta* pourrait de façon plus ou moins consciente amoindrir les douleurs). Les *ingesta* ne couvrent le plus souvent que 50 à 80 % des apports énergétiques conseillés pour l'âge. Cette anorexie a aussi une origine psychologique chez ces enfants souvent prépubères qui ont souvent une image corporelle très dégradée. Le syndrome inflammatoire joue également un effet délétère, car de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF) ont pour effet de réduire la synthèse d'IgF1 et d'IgF-BP3, qui sont les effecteurs de l'hormone de croissance (GH) au niveau du cartilage de conjugaison même si aucun déficit hormonal n'a été dûment authentifié [13.62]. L'étude de 107 enfants atteints de MC suivis pendant au moins 2 ans a montré que les patients avec une inflammation (CRP, orosomucoïde) mal contrôlée avaient une vélocité de croissance plus faible, quelle que soit la durée cumulée de la corticothérapie [13.63]. Il est crucial de contrôler au mieux le syndrome inflammatoire au long cours en cas de MC.

Lorsqu'elle est prolongée avec une dose de predniso(lo)ne supérieure à 0,2-0,3 mg/kg/j, la corticothérapie entraîne chez l'enfant et l'adolescent un ralentissement de la vitesse de croissance staturale secondaire à des altérations du métabolisme protéique. L'importance du retard de croissance semble directement reliée à la sévérité de la MICI et à la dose cumulée de corticoïdes.

Un des aspects spécifiques du retentissement nutritionnel est le retentissement osseux. La minéralisation peut être altérée dès le diagnostic du fait de l'inflammation, de la malabsorption vitaminocalcique et la diminution des activités physiques. Elle est ensuite dépendante du degré d'activité de la maladie sous traitement [13.64]. Il est donc nécessaire de contrôler la qualité de la minéralisation osseuse par la réalisation d'une ostéodensitométrie [13.64]. Parallèlement au ralentissement pondéral et statural, il existe toutefois un ralentissement de la maturation osseuse et pubertaire dont l'évaluation permet de pondérer un éventuel défaut de minéralisation osseuse et le pronostic de taille définitive.

La moindre fréquence des anomalies de la croissance staturopondérale dans la RCH (prévalence de retard statural de l'ordre de 5 %) s'explique en partie par le caractère plus précoce du diagnostic et de la prise en charge, et l'absence d'atteinte du grêle. Le retentissement nutritionnel peut cependant être marqué si l'atteinte est étendue avec un saignement abondant à l'origine d'anémie ferriprive, d'hypoalbuminémie par exsudation ou de troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) par pertes fécales.

Les traitements sur la croissance ont un retentissement sur la croissance et la puberté, avec un effet bénéfique de la nutrition entérale par rapport à la corticothérapie, de l'azathioprine s'il permet le maintien en rémission et des biothérapies [13.62].

Taille définitive, devenir à l'âge adulte

Le déficit statural à la fin de la croissance est essentiellement rapporté dans la MC [13.65]. Seuls 11 % des 253 enfants atteints de MICI avaient une taille définitive inférieure au 5^e percentile dans l'étude de Lee et al. [13.65], et 19 % des 123 enfants atteints de MC avaient une taille finale inférieure de plus de 8 cm à la taille cible dans l'étude de Sawczenko et al. [13.66]. On observe chez environ 10 % des adultes dont la MICI

a débuté dans l'enfance un poids et un IMC inférieurs à ceux de la population générale. L'influence du délai diagnostique, de la localisation de la MICI ou des traitements reçus est difficile à déterminer. Dans l'étude d'Alemzadeh *et al.* portant sur 135 patients atteints de MC, la taille adulte était significativement plus basse chez les patients ayant reçu une corticothérapie pendant la puberté, et cette différence persistait après correction en fonction de la taille parentale [13.67]. Le déficit était néanmoins minime par rapport à la taille cible, respectivement 2,1 cm en cas de début de la MC avant la puberté et 0,6 cm en cas de début pendant la puberté.

La mortalité des patients ayant débuté leur MICI dans l'enfance n'est pas supérieure à celle de la population générale dans le suivi d'une cohorte de 698 patients colligés dans le registre EPIMAD [13.68]. En revanche, après un suivi médian de 15 ans, 9 patients (1,3 %) ont présenté un cancer : côlon (n = 2), voies biliaires (n = 2), col de l'utérus (n = 1), prépuce (n = 1), peau (n = 1), leucémie aiguë (n = 1) et carcinoïde du grêle (n = 1). Quatre patients ont développé un cancer alors qu'ils recevaient un traitement immunosuppresseur ou un anti-TNF- α (associés chez 3 patients) [13.68]. Le risque de cancer était trois fois plus élevé que dans la population générale, indépendamment du sexe et de l'âge.

Dans une série écossaise, 50 % des adultes dont la MICI s'était développée dans l'enfance considéraient que celle-ci avait constitué un handicap pour leur éducation et leur carrière professionnelle [13.69]. En dépit de ces difficultés, leur niveau d'éducation et leur taux de succès aux examens étaient identiques à ceux de la population générale. Alors qu'ils étaient plus sérieusement affectés, les performances des enfants atteints de MC étaient supérieures à celles des enfants atteints de RCH, notamment chez les filles.

Les données sur le devenir à l'âge adulte des patients ayant débuté une MICI dans l'enfance sont globalement rassurantes. La très grande majorité des enfants présente un développement staturopondéral normal et réussit à faire face au handicap causé par la maladie pour mener à bien une carrière professionnelle et une intégration sociale satisfaisantes. La prise en charge doit s'attacher à prévenir certains risques liés à la maladie ou son traitement, en particulier le retentissement des corticoïdes sur la croissance et le risque de cancer qui justifie une surveillance renforcée après 10 ans d'évolution.

Éducation thérapeutique, transition à l'âge adulte

La fréquence des MICI et leur complexité de prise en charge justifient pleinement qu'une approche d'éducation thérapeutique soit associée à la prise en charge médicale. Les études retrouvent le plus souvent une connaissance des patients insuffisante. Le type de MICI était connu de 78 % des patients, la localisation de 22 % et le traitement reçu de 77 % dans une série de 78 enfants canadiens [13.70]. Le traitement reçu était connu de 54 % des patients dans une série de 294 enfants américains [13.71].

Cette appropriation de la maladie et de son traitement est un des aspects essentiels que les pédiatres doivent prendre en compte dans la perspective du passage à l'âge adulte. Cette transition est un moment souvent délicat pour les patients et leurs parents ; des recommandations pour une transition optimale ont été publiées [13.72]. Après une phase de préparation, l'organisation de consultations communes apporte un bénéfice en termes de ressenti, de confiance et de continuité des soins [13.73].

Traitement de la maladie de Crohn

Le traitement spécifique de la MC n'est justifié qu'en cas de diagnostic certain ou probable. Les buts du traitement sont d'induire et de maintenir la rémission, d'assurer une qualité de vie (en particulier une scolarité) normale, et de permettre une croissance et un développement pubertaire satisfaisants. Les études randomisées sont encore peu nombreuses dans la MC de l'enfant et l'extrapolation des résultats des études réalisées chez des patients adultes reste nécessaire, en gardant à l'esprit les effets indésirables de la MC et des traitements sur un organisme en croissance. Des recommandations sur la prise en charge médicale de la MC pédiatrique ont été publiées en 2014 par l'ESPGHAN et l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) [13.74].

Traitement nutritionnel

La prise en charge nutritionnelle de la MC a un double objectif :

- prévenir ou, si nécessaire, corriger le déficit énergétique et les carences nutritionnelles

spécifiques, dans le but d'assurer une croissance staturopondérale et un développement pubertaire normaux ;

- être une alternative efficace au traitement médicamenteux, en particulier à la corticothérapie, pour le contrôle des poussées de la maladie.

Au cours d'une poussée de MC peu étendue et sans retentissement nutritionnel patent, il faut assurer la couverture des besoins énergétiques des patients, qui sont en moyenne supérieurs de 20 à 50 % aux apports conseillés pour l'âge. Les carences spécifiques nécessitent une supplémentation dont l'efficacité doit être vérifiée par des contrôles biologiques.

L'alimentation entérale exclusive peut assurer à elle seule, en l'absence de tout traitement médicamenteux anti-inflammatoire concomitant, le contrôle d'une poussée de MC. On entend ici par alimentation entérale l'alimentation avec un aliment diététique à fins médicales spéciales, quel que soit son mode d'administration, par voie orale ou sonde nasogastrique. Chez des enfants ayant une MC active du grêle, l'efficacité d'une alimentation entérale exclusive pendant 8 semaines avec un soluté polymérique à base de caséine (Modulen IBD®), évaluée dans une étude ouverte, est en effet comparable à celle de la corticothérapie orale, avec un taux de rémission de l'ordre de 85 % [13.75], et la croissance staturale observée après mise en rémission est supérieure à celle observée après corticothérapie. Ce soluté peut être consommé *per os* ou, en cas de refus de l'enfant, administré en bolus par une sonde nasogastrique. La présence de TGF- β 2, cytokine anti-inflammatoire, semble jouer un rôle déterminant dans l'efficacité du Modulen IBD®. L'alimentation entérale à débit continu (AEDC) par sonde nasogastrique est plus contraignante. Ses principales indications sont les suivantes : anorexie tenace, fistule et/ou sténose, dénutrition ou retard statural et/ou pubertaire sévère. Lorsqu'elle est décidée dans le cadre d'un retard statural et/ou pubertaire, l'AEDC, réalisée à domicile le plus souvent pendant la nuit (1 000-1 500 kcal/nuit), doit être débutée le plus précocement possible, au mieux avant que le développement pubertaire n'atteigne le stade III de Tanner. Si l'AEDC est prévue pour une durée supérieure à 3 mois, on peut proposer la mise en place d'une sonde de gastrostomie, sous réserve de l'absence de localisation gastrique de la MC. Les solutés

polymériques sont aussi efficaces que les solutés élémentaires ou semi-élémentaires, et beaucoup moins coûteux [13.74].

L'alimentation parentérale est très rarement nécessaire : résistance au traitement médicamenteux et/ou à l'AEDC, sténose intestinale serrée avec subocclusion, fistule du grêle, prise en charge nutritionnelle péri-opératoire, résection intestinale étendue.

La supplémentation de l'alimentation en oméga 3 n'a pas d'efficacité sur la prévention des récurrences ; elle n'est pas recommandée chez l'enfant [13.74].

Traitement médicamenteux

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont représentés par la salazopyrine, qui n'est quasiment plus utilisée en raison de ses effets secondaires, et par les 5-aminosalicylés (5-ASA), qui sont beaucoup mieux tolérés, sous réserve d'une surveillance semestrielle de la fonction rénale et de la protéinurie [13.76]. Très peu de données sont disponibles sur l'efficacité des 5-ASA dans la MC de l'enfant [13.74]. Les 5-ASA peuvent être utilisés à la dose de 100 mg/kg/j en 1 à 2 prises (maximum : 4 g/j) pendant 2 à 3 mois. Leur intérêt dans la prévention des rechutes, à la dose de 50 mg/kg en 1 à 2 prises, n'est pas établi. Les antibiotiques (azithromycine, ciprofloxacine, métronidazole, rifaximine) sont utilisés seuls ou en association en raison du rôle probable du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la MC. Ils ont une efficacité légèrement supérieure au placebo pour le traitement des poussées, avec un risque relatif (RR) de MC active non mise en rémission de 0,85 (IC 95 % : 0,73-0,99) [13.76]. Le métronidazole et la ciprofloxacine ont une efficacité légèrement supérieure au placebo dans les fistules périnéales, avec un RR de fistule active non mise en rémission de 0,80 (IC 95 % : 0,66-0,98) [13.76]. L'efficacité des probiotiques est controversée, et ils ne sont pas recommandés en pratique clinique, tant pour le traitement des poussées que la prévention des récurrences [13.74].

Les corticoïdes systémiques (prednisolone 1 mg/kg/j *per os* sans dépasser 40 mg/j) permettent d'obtenir une rémission clinique dans 80-90 % des poussées d'intensité moyenne à sévère, quelle qu'en soit la localisation. Ils ne doivent pas être utilisés en 1^{re} intention [13.74]. Le traitement à la dose de 1 mg/kg/j doit être le plus court possible, d'une durée de 2 à 4 semaines, suivi d'une baisse progressive

de la dose quotidienne par palier, de l'ordre de 5-10. mg par semaine [13.74]. Une corticodépendance, définie par la réapparition de symptômes lors de la décroissance de la corticothérapie ou la survenue d'une rechute moins de 3 mois après son arrêt, survient dans environ un tiers des cas. Le maintien d'une faible dose de corticoïdes est inefficace pour la prévention des rechutes et expose aux effets délétères sur la croissance au-delà d'une dose quotidienne de 0,2 à 0,3 mg/kg. Le budésonide est un corticoïde dont la faible diffusion systémique permet de réduire la fréquence des effets indésirables par rapport aux corticoïdes systémiques. Son efficacité a été montrée pour les poussées de MC à localisation iléale ou iléocolique droite, à la posologie de 9 mg/j pendant 8 semaines [13.77]. Les traitements anti-inflammatoires locaux, à base de 5-ASA ou de corticoïdes, peuvent être prescrits en cas de rectite (suppositoires) ou de colite gauche (lavements) insuffisamment contrôlées par le traitement *per os*.

Les traitements immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate) sont utilisés en cas de corticodépendance ou de maladie active, avec rechutes fréquentes. La corticodépendance est définie par l'impossibilité de sevrer le patient de la corticothérapie ou l'apparition d'une rechute dans un délai de moins de 3 mois par rapport à l'arrêt de la corticothérapie. L'azathioprine (AZA) est souvent utilisée en 1^{re} intention. Elle est efficace dans 60 à 70 % des cas, avec un délai d'action moyen de l'ordre de 4 à au maximum 6 mois. L'AZA est donnée initialement à la dose de 2-2,5 mg/kg/j en une prise, sous réserve que le patient ait un génotype homozygote ou un phénotype extensif pour l'activité thiopurine-S-méthyl-transférase (TPMT). Le 6-mercaptopurine (6-MP), peu prescrit en France, peut être donné en alternative à l'AZA à la dose initiale de 1-1,5 mg/kg/j en une prise [13.74]. Après 1. mois de traitement, le dosage de la 6-thioguanine nucléotide érythrocytaire permet une adaptation de la posologie de l'AZA. Les principaux effets indésirables de l'AZA sont représentés par l'apparition d'une pancréatite immuno-allergique qui survient dans les 4-6 premières semaines du traitement, une atteinte médullaire (cytopénie) et une hépatite. L'AZA est associé à une réduction du recours à la chirurgie, surtout s'il est prescrit tôt dans l'histoire de la MC [13.49]. Le méthotrexate (MTX) est souvent utilisé en 2^e intention, ou en cas de complications de

l'AZA. Le MTX permet un sevrage des corticoïdes dans environ la moitié des cas, avec un délai d'action moyen de 2 à 3 mois. On observe souvent une réduction progressive de l'effet thérapeutique au fil du temps, avec la survenue de rechutes dans environ 50 % des cas à 3 ans [13.78]. La dose de MTX est de 15 mg/m² en une injection sous-cutanée hebdomadaire, associée à une supplémentation en acide folique. La toxicité du MTX est surtout médullaire et hépatique. Les complications du traitement immunomodulateur ne sont pas plus fréquentes chez l'enfant, sous réserve d'une surveillance clinique et biologique attentive (numération-formule sanguine et bilan hépatique trimestriels).

L'introduction des biothérapies a totalement transformé la prise en charge de la MC chez l'enfant [13.74]. L'infliximab (IFX), un anticorps anti-TNF- α , est utilisé en cas de MC active, réfractaire au traitement conventionnel et en cas de fistule rebelle, avec une autorisation de mise sur le marché à partir de 6 ans. Il nécessite la recherche préalable d'une tuberculose latente (test de production d'interféron gamma (Quantiféron®) et/ou Tubertest 5 UI®, radiographie de thorax) et une surveillance clinique attentive car il est associé à une augmentation du risque d'infections, en particulier bactériennes, virales (hépatites B et C, cytomégalovirus, herpès, varicelle-zona...) et opportunistes (*Pneumocystis carinii*). L'IFX est utilisé par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg, avec un traitement d'initiation aux semaines 0, 2 et 6, suivi d'un traitement d'entretien toutes les 8 semaines. Ce traitement est effectué en courte hospitalisation de jour. En cas d'efficacité initiale insuffisante, ou de perte progressive d'efficacité, un dosage sérique de l'IFX et une recherche d'anticorps anti-IFX sont justifiés. La dose peut être augmentée si nécessaire à 10 mg/kg et/ou le délai entre deux perfusions réduit à 6, voire 4 semaines. Une cinquantaine de cas de lymphome hépatosplénique T ont été décrits dans la littérature, surtout chez des enfants et des jeunes adultes traités par IFX, qui recevaient pour la quasi-totalité d'entre eux de façon concomitante de l'AZA. A ce jour, chez l'enfant, la monothérapie avec l'IFX est donc le plus souvent préférée à la bithérapie (ou combothérapie) IFX-AZA, dont il a été montré chez l'adulte qu'elle était associée à une moindre fréquence d'apparition d'anticorps anti-IFX et de perte de réponse [13.74]. L'IFX est d'autant plus efficace qu'il

a été débuté plus tôt dans l'histoire de la MC. La disparition de la corticodépendance et du syndrome inflammatoire s'accompagne d'une reprise de la croissance staturopondérale et du développement pubertaire. Dans la cohorte pédiatrique du registre EPIMAD, les patients traités par IFX ont subi moins d'interventions chirurgicales et amélioré leur croissance en taille [13.79]. En cas de réactions allergiques ou d'emblée, un autre anticorps anti TNF- α , humanisé, l'adalimumab (ADA), administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, peut être utilisé. Il a également l'autorisation de mise sur le marché à partir de 6 ans en cas de MC active, réfractaire au traitement conventionnel. L'ADA a l'avantage de pouvoir être utilisé en ambulatoire. La dose d'entretien est de 20 mg pour un poids < 40 kg et de 40 mg pour un poids > 40 kg. Ces doses d'entretien sont précédées de deux doses dites « d'initiation », la 1^{re} avec une dose 4 fois plus élevée que la dose d'entretien, la seconde, 2 semaines plus tard, avec une dose double. L'efficacité et la toxicité de l'ADA sont similaires à celle de l'IFX [13.80]. Le choix entre IFX et ADA dépend des préférences du patient et de sa famille, de la réglementation en vigueur et du coût. L'apparition récente des biosimilaires de l'IFX devrait permettre de réduire le coût de ces thérapeutiques (www.has-sante.fr).

La thalidomide a été proposée en raison de son action anti-TNF- α , avec une mise en rémission chez 75 % des patients traités avec une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg/j [13.74]. Elle ne fait pas l'objet de recommandations de l'ESPGHAN/ECCO ; elle peut être utilisée en cas d'intolérance ou de perte de réponse aux biothérapies, sous réserve d'une surveillance neurologique attentive (risque de neuropathie périphérique) et d'une contraception chez l'adolescente. La ciclosporine, dont la dose est de l'ordre de 4 mg/kg/j, n'est habituellement pas efficace dans le traitement de la MC, sauf parfois en cas de poussée sévère colique, rebelle aux autres thérapeutiques. Les autres biothérapies (certolizumab, natalizumab, ustekinumab) n'ont pas fait l'objet d'études cliniques randomisées chez l'enfant au cours de la MC, à l'inverse de l'IFX et de l'ADA. Leur expérience en pédiatrie se limite à des situations de MC sévère, résistante aux traitements habituels, où ils sont utilisés à visée compassionnelle. La transplantation intestinale d'une flore intestinale « normale », très médiatisée, est une source d'espoirs pour les patients atteints de MICI. Son

efficacité a été validée dans les infections récurrentes à *Clostridium difficile* résistantes aux traitements habituels, mais pas dans la MICI, en particulier chez l'enfant.

Indications thérapeutiques

L'alimentation entérale exclusive (idéalement avec le *Modulen IBD*®) est toujours proposée en 1^{re} intention, surtout en cas de retard staturopondéral et pubertaire [13.74]. Les traitements médicamenteux sont prescrits en 2^e intention, en cas de refus ou d'échec après au plus 2 semaines d'alimentation entérale exclusive. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (5-ASA) ne sont utilisés qu'en cas de poussées modérées, localisées au niveau iléal distal et/ou colique droit. Ce n'est qu'en l'absence de tout retentissement staturopondéral ou pubertaire de la MC que les corticoïdes peuvent être prescrits dans les poussées d'intensité moyenne à sévère, quelle que soit la localisation de la MC, ou le budénoside pour les poussées à localisation iléocolique droite. Dans les formes résistantes, on peut recourir transitoirement à la corticothérapie intraveineuse. L'AZA est utilisée comme traitement de fond en cas de corticodépendance ou de maladie active. De nombreuses équipes préconisent son utilisation dès le diagnostic de MC en cas d'atteinte colique étendue ou diffuse à l'ensemble du tube digestif, dont le risque de récives est généralement élevé. Cette attitude est néanmoins controversée. Dans l'attente de l'efficacité de l'AZA, qui ne survient qu'après quelques mois comme indiqué plus haut, de nombreuses équipes proposent d'utiliser de façon concomitante l'IFX ou l'ADA pendant ce délai d'action de l'AZA (4 à 6 mois au plus), pour obtenir le plus rapidement possible la rémission clinique et biologique de la MC : il s'agit de la technique dite du « pont » (ou du « bridge ») [13.74]. Le MTX est habituellement prescrit en cas d'échec de l'AZA ou d'une mauvaise tolérance de celui-ci. L'IFX et l'ADA sont indiqués en cas de formes actives, corticodépendantes et/ou rebelles à l'AZA et au MTX, et aux fistules réfractaires [13.74]. Il reste à préciser si l'utilisation beaucoup plus précoce des biothérapies chez l'enfant (technique du *top-down*) permettrait de modifier favorablement l'histoire naturelle de la MC par rapport à leur utilisation actuelle, plus progressive (technique du *step-up*).

A tous les stades de la MC, une aide psychologique est parfois nécessaire.

Traitement chirurgical

La chirurgie est habituellement réservée aux complications (abcès, sténose, fistule, perforation), en limitant au maximum l'étendue des segments réséqués. L'indication la plus classique est la sténose iléale distale inaccessible à une dilatation perendoscopique. Dans une série américaine publiée en 2006, les facteurs de risque de la 1^{re} intervention chirurgicale étaient les suivants : sexe féminin, retard de croissance au diagnostic, abcès, fistule et sténose [13.81]. Un traitement par 5-ASA ou IFX était associé à un moindre risque d'intervention. L'incidence cumulée d'intervention chirurgicale était respectivement de 17 % et 28 % 5 et 10 ans après le diagnostic de MC [13.81]. Aucun facteur prédictif de récurrence post-chirurgicale n'a pu être identifié dans cette étude. Le rattrapage postopératoire de la croissance staturale est d'autant plus prévisible que l'intervention chirurgicale est réalisée à un stade pubertaire précoce (stades I à III de Tanner), sous réserve que la MC reste quiescente. Dans une étude de la cohorte pédiatrique EPIMAD portant sur 130 enfants opérés, la réalisation précoce d'une première résection chirurgicale, moins de 3 ans après le diagnostic de MC, était associée à un recours moins fréquent aux immunomodulateurs et aux biothérapies et à un meilleur rattrapage postopératoire de croissance en poids et en taille par rapport à une intervention réalisée plus tardivement [13.82]. Dans ce même groupe, la prévalence de complications postopératoires ne semble pas plus élevée que chez l'adulte [13.83]. Les immunomodulateurs, en particulier l'AZA, peuvent être débutés après une intervention chirurgicale pour diminuer le risque de récurrences postopératoires [13.74].

Traitement de la rectocolite hémorragique

Le traitement spécifique de la RCH n'est justifié qu'en cas de diagnostic certain ou probable. Ses objectifs sont identiques à ceux de la MC. Des recommandations sur la prise en charge médicale de la RCH pédiatrique et de la RCH pédiatrique aiguë sévère ont été publiées par l'ESPGHAN et l'ECCO, respectivement en 2012 et 2011 [13.84, 13.85].

Traitement nutritionnel

A l'inverse de la MC, le traitement nutritionnel n'a aucune efficacité spécifique pour le traitement des poussées de RCH [13.84]. La correction d'une anémie, d'une hypoalbuminémie et de troubles hydroélectrolytiques est bien sûr indispensable.

Traitement médicamenteux

Les médicaments utilisés dans la RCH sont identiques à ceux utilisés dans la MC [13.84, 13.85].

Indications thérapeutiques

Les principes du traitement sont similaires à ceux de l'adulte. Les atteintes distales modérées (rectite, rectosigmoïdite) peuvent être traitées initialement par le seul traitement local, respectivement des suppositoires ou des lavements de 5-ASA ou de corticoïdes [13.84]. En l'absence d'amélioration rapide, on y associe la prise de 5-ASA par voie orale à la dose de 100 mg/kg/j, sans dépasser 4 g/j. Les atteintes diffuses d'intensité faible ou modérée justifient également de débuter un traitement à base de 5-ASA par voie orale, à cette même posologie de 100 mg/kg/j. Il a été démontré chez l'adulte que le 5-ASA pouvait être donné en une seule prise quotidienne, sans perte d'efficacité ; il n'y a pas de donnée disponible chez l'enfant. En l'absence d'amélioration, une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone, sans dépasser 40 mg/j, est débutée pour 2-4 semaines. Une fois la rémission obtenue, la dose quotidienne de corticoïdes est habituellement diminuée de 5-10 mg par semaine, comme pour la MC. Un régime pauvre en fibres et en lactose peut être proposé, mais doit être limité à la durée de la poussée. L'utilisation des antibiotiques ou des probiotiques n'est pas recommandée. Les formes corticodépendantes ou actives, avec rechutes fréquentes, peuvent justifier un traitement immunomodulateur par AZA. Les données disponibles sont jugées insuffisantes par l'ESPGHAN/ECCO pour recommander l'utilisation de MTX. En cas d'échec des immunomodulateurs, le relais peut être pris par l'IFX ou l'ADA. L'IFX à l'autorisation de mise sur le marché à partir de 6 ans en cas de RCH active, réfractaire au traitement conventionnel. Les autres biothérapies (certolizumab, natalizumab, ustekinumab) n'ont

pas fait l'objet d'études cliniques randomisées chez l'enfant au cours de la RCH, à l'inverse de l'IFX. L'utilisation croissante des immunomodulateurs et des biothérapies au cours de la RCH ne doit pas faire oublier les effets indésirables parfois graves liés à ces traitements, d'autant plus que la RCH est une maladie chirurgicalement curable.

La colite aiguë sévère est une urgence thérapeutique mettant en jeu le pronostic vital et justifiant l'hospitalisation en unité de surveillance continue, tout en s'assurant de la collaboration d'un chirurgien pédiatrique expérimenté dans la prise en charge chirurgicale des MICI [13.85]. La mise au repos digestif permet souvent une amélioration des symptômes. Une voie veineuse centrale est indispensable pour corriger les déséquilibres hydroélectrolytiques, transfuser en cas d'anémie importante, et couvrir les besoins nutritionnels par une alimentation parentérale. Une coproculture est indispensable, en particulier pour la recherche de *Clostridium difficile* et de ses toxines A et B, avec un traitement antibiotique par métronidazole ou vancomycine si cette recherche est positive. Le traitement de la colite aiguë sévère repose en 1^{re} intention sur la corticothérapie intraveineuse sous forme de prednisone ou de méthylprednisolone à la dose de 1-2 mg/kg/j. Une efficacité doit être obtenue en 3 à 5 jours, permettant un relais *per os*. Un score PUCAI > 45 au 3^e jour ou 65 au 5^e jour justifie la mise en route d'un traitement dit de 2^e ligne [13.85]. Dans ces circonstances ou d'emblée en cas de forme très sévère, il est recommandé de recourir à l'IFX ou à la ciclosporine, selon les mêmes modalités qu'au cours de la MC, ou au tacrolimus [13.85]. L'ADA est réservé aux situations de perte d'efficacité de l'IFX ou d'intolérance à l'IFX. Ces traitements peuvent permettre d'éviter la colectomie en urgence, sauf en cas de perforation ou d'hémorragie massive. Il n'y a pas d'arguments pour proposer chez l'enfant atteint de colite aiguë grave une héparinothérapie pour prévenir les complications thromboemboliques, en dehors d'un terrain particulier [13.85].

L'IFX ou l'ADA peut être poursuivi quelques mois dans l'attente de l'efficacité du traitement par AZA débuté après la mise en rémission de la RCH, tout comme au cours de la MC (technique du « pont » ou du bridge »). Il peut aussi être poursuivi au long cours. En revanche, un traitement immunomodulateur, en général l'AZA, voire le MTX en cas d'inefficacité, doit être débuté pour permettre

de prendre le relais de la ciclosporine ou du tacrolimus, dont la fréquence et la gravité des effets indésirables ne permettent pas l'utilisation prolongée au-delà des quelques mois de délai nécessaires pour observer l'efficacité de l'AZA ou du MTX. En cas de rechute sévère après un traitement par ciclosporine ou tacrolimus relayé par l'AZA et/ou le MTX, la colectomie est inévitable. Il en est de même en cas de mégacolon toxique. L'efficacité de la transplantation d'une flore intestinale « normale » n'a pas été validée dans la RCH, en particulier chez l'enfant.

A tous les stades de la RCH, une aide psychologique est parfois nécessaire.

Traitement chirurgical

En cas de colite étendue résistant aux traitements médicaux et/ou menaçant le pronostic vital, d'échec de l'IFX, de l'ADA, de la ciclosporine ou du tacrolimus, d'inefficacité de l'AZA ou du MTX en relais de la ciclosporine, ou du tacrolimus ou d'apparition de lésions précancéreuses, ou encore de colite aiguë sévère résistant au traitement médical, il est alors nécessaire de réaliser une colectomie. Deux techniques sont possibles, idéalement sous laparoscopie :

- la conservation du rectum avec anastomose iléorectale en un ou deux temps ;
- l'ablation concomitante du rectum avec réalisation d'un néoréservoir à l'aide d'anses grêles et anastomose iléo-anale, sous protection temporaire d'une iléostomie.

La première intervention est habituellement préférée. L'ablation du rectum peut être nécessaire secondairement chez les enfants ayant eu une colectomie subtotale en cas d'atteinte rectale persistante et mal contrôlée par les traitements locaux et/ou généraux. Dans la série de 113 cas de RCH pédiatrique du registre EPIMAD décrite plus haut, le risque cumulé de colectomie était respectivement de 9 %, 15 % et 20 %, 1, 3 et 5 ans après le diagnostic et ne dépendait pas de l'extension initiale de la maladie [13.56]. Dans ce même groupe, la prévalence de complications postopératoires ne semble pas plus élevée que chez l'adulte [13.83]. La pouchite, c'est-à-dire l'inflammation du néoréservoir, survient dans un délai variable chez plus d'un tiers des patients opérés. Elle se manifeste par une diarrhée sanglante, une incontinence, des faux besoins ou des selles impérieuses. Le diagnostic nécessite la réalisation d'une endoscopie et de biopsies. Le traitement

repose sur une antibiothérapie par ciprofloxacine ou métronidazole pendant 2 semaines, voire l'association de ces deux antibiotiques ou le budésonide par voie orale. Un traitement probiotique (VSL#3) peut être proposé en cas de pouchite récidivante [13.84].

Références

- [13.1] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1785-94.
- [13.2] Benchimol EJ, Fortinsky KJ, Gozdyra P et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 423-39.
- [13.3] Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in Northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : 49-55.
- [13.4] Olivia-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES et al. Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort. *J Pediatr* 2015 ; 167 : 527-32.
- [13.5] Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 990-1007.
- [13.6] Ghione S, Sarter H, Armengol-Debeir L et al. Increase of inflammatory bowel disease incidence in teenagers in a prospective population-based study during a 21-year period (1988-2008). Third International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, 10-13 September 2014, Rotterdam, The Netherlands. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 (Suppl. 2à) : S399 (Abstract).
- [13.7] Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 ; 411 : 599-603.
- [13.8] Cleynen I, Vermeire S. The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2015 ; 31 : 456-63.
- [13.9] Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Sem Immunopathol* 2015 ; 37 : 47-55.
- [13.10] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105 : 16731-6.
- [13.11] Veiga P, Gallini CA, Beal C et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 18132-7.
- [13.12] van Schaik FD, Oldenburg B, Hart AR et al. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut* 2013 ; 62 : 683-8.
- [13.13] Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009 ; 294 : 1-8.
- [13.14] Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 412-21.
- [13.15] Negroni A, Costanzo M, Vitali R et al. Characterization of adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 913-24.
- [13.16] Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2009 ; 28 : 411-7.
- [13.17] Baron S, Turck D, Leplat C et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005 ; 54 : 357-63.
- [13.18] Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 808-14.
- [13.19] Virta L, Auvinen A, Helenius H et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease – a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 775-84.
- [13.20] Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013 ; 62 : 1153-9.
- [13.21] Lee D, Albenberg L, Compher C et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 1087-106.
- [13.22] Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 122-31.
- [13.23] Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008 ; 8 : 247-52.
- [13.24] Barclay AR, Russell RK, Wilson ML et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009 ; 155 : 421-6.

- [13.25] Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C *et al.* Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1405-15.
- [13.26] Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC *et al.* Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 940-5.
- [13.27] Elliott DE, Weinstock JV, Maizels RM *et al.* Where are we on worms? *Curr Opin Gastroenterol* 2012 ; 28 : 551-6.
- [13.28] Sawczenko A, Sendhu BK. Presenting features of IBD in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 995-1000.
- [13.29] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1527-37.
- [13.30] Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E *et al.* Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 63-8.
- [13.31] Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease. Practical considerations for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 (Suppl. 3) : S158-S73.
- [13.32] Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 637-45.
- [13.33] Henderson P, Casey A, Lawrence SJ *et al.* The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 941-9.
- [13.34] Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL *et al.* Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 199-205.
- [13.35] Levine A, Koletzko S, Turner D *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : 1-7.
- [13.36] de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK *et al.* Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 374-80.
- [13.37] Hummel TZ, Ten Kate FJ, Reitsma JB *et al.* Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 753-7.
- [13.38] Alison M, Kheniche A, Azoulay R *et al.* Ultrasonography of Crohn disease in children. *Pediatr Radiol* 2007 ; 37 : 1071-82.
- [13.39] Fuchs Y, Markowitz J, Xeinstein T *et al.* Pediatric inflammatory bowel disease and imaging-related radiation: are we increasing the likelihood of malignancy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 280-5.
- [13.40] Horsthuis K, de Ridder L, Smets AM *et al.* Magnetic resonance enterography for suspected inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 603-9.
- [13.41] Gralnek IM, Cohen SA, Eprath H *et al.* Small bowel capsule endoscopy impacts diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 465-71.
- [13.42] de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH *et al.* Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 75 : 87-94.
- [13.43] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006 ; 55 : 749-53.
- [13.44] Levine A, Griffiths A, Markowitz J *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease : the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1314-21.
- [13.45] de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S *et al.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 378-85.
- [13.46] Harvey RF, Bradshaw MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet* 1980 ; 1 : 1134-5.
- [13.47] Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 ; 12 : 439-47.
- [13.48] Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE *et al.* Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1114-22.
- [13.49] Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1106-13.
- [13.50] Savoye G, Salleron J, Gower-Rousseau C *et al.* Clinical predictors at diagnosis of disabling pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 2072-8.
- [13.51] Sipponen T, Savilahti E, Kohlo KL *et al.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 40-6.
- [13.52] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for

Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989 ; 30 : 983-9.

[13.53] Thakkar K, Lucia CJ, McDuffie A *et al.* Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 722-7.

[13.54] Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I *et al.* Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012 ; 61 : 1140-5.

[13.55] Turner D, Otley AR, Mack D *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 423-32.

[13.56] Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G *et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 2080-8.

[13.57] Malaty HM, Abraham BP, Mehta S *et al.* The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population : a follow-up population-based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol* 2013 ; 6 : 77-83.

[13.58] Deregnaucourt D, Buche S, Coopman S *et al.* Pyoderma gangrenosum avec localisation pulmonaire traité par infliximab. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013 ; 140 : 363-6.

[13.59] Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G *et al.* Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1893-900.

[13.60] Kugathasan S, nebel J, Skelton JA *et al.* Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 523-7.

[13.61] Kanof M, Lake A, Bayless T. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 1523-7.

[13.62] Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM *et al.* Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 839-49.

[13.63] Ley D, Duhamel A, Behal H *et al.* Growth pattern in paediatric Crohn disease is related to inflammatory status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 (*in press*).

[13.64] Samson F, Cagnard B, Leray E *et al.* Longitudinal study of bone mineral density in children after a diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 ; 34 : 554-61.

[13.65] Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ *et al.* Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16 : 1669-77.

[13.66] Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO *et al.* Clinical features affecting adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 124-9.

[13.67] Alemzadeh N, Reckers-Mombarg LTM, Mearin ML *et al.* Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002 ; 51 : 26-29.

[13.68] Peneau A, Savoye G, Turck D *et al.* Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1647-53.

[13.69] Seddik M, Turck D, Gottrand F *et al.* Devenir à l'âge adulte des enfants et des adolescents atteints de maladies inflammatoires du tube digestif. *Arch Pediatr* 2002 ; 8 (Suppl. 2) : S221-3.

[13.70] Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1131-7.

[13.71] Fishman LN, Houtman D, van Groningen J *et al.* Medication knowledge: an initial step in self-management for youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 53 : 641-5.

[13.72] Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U. Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 2169-73.

[13.73] Dabadie A, Troadec F, Heresbach D *et al.* Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 451-9.

[13.74] Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1179-207.

[13.75] Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A *et al.* Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 ; 8 : 609-15.

[13.76] Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP *et al.* An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 (Suppl. 1) : S1-25.

[13.77] Escher JC and the European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 16 : 47-54.

[13.78] Uhlen S, Belbouab R, Narebski K *et al.* Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 1053-7.

[13.79] Crombé V, Salleron J, Savoye G *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in

pediatric-onset Crohn's disease : a population based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 2144-52.

[13.80] Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J *et al.* Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 365-74.

[13.81] Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG *et al.* Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1069-77.

[13.82] Boualit M, Salleron J, Turck D *et al.* Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 7-14.

[13.83] Penninck E, Fumery M, Armengol-Debeir L *et al.* Postoperative complications in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 127-33.

[13.84] Turner D, Levine A, Escher JC *et al.* management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN-based consensus guidelines. *J Pediatr gastroenterol nutr* 2012 ; 55 : 340-61.

[13.85] Turner D, Travis SPL, Griffiths AM *et al.* Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 574-88.

Désordres fonctionnels gastro-intestinaux

Christophe Faure

Points essentiels

- Les désordres fonctionnels gastro-intestinaux (DFGI) associés à des symptômes douloureux abdominaux incluent le syndrome de l'intestin irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la douleur abdominale fonctionnelle et la migraine abdominale.
- Les DFGI affectent 20 % des enfants la population pédiatrique et représentent la situation clinique la plus fréquemment rencontrée en gastro-entérologie pédiatrique. Le plus souvent bénins et d'évolution favorable, ils peuvent être responsables de conséquences graves (absentéisme scolaire, isolement social).
- La physiopathologie des DFGI relève de la conjonction et de l'association, à des degrés divers, d'une hypersensibilité viscérale, de mécanismes périphériques (inflammation, mastocytes intestinaux, sérotonine...) et de mécanismes centraux influençant la perception de la douleur. Le modèle biopsychosocial fait intervenir ces différentes composantes et permet d'intégrer les phénomènes biologiques (périphériques), cognitifs et psychologiques dans le contexte sociofamilial et culturel du patient.
- Le diagnostic des DFGI repose sur la présence des critères de Rome III, l'absence de signes d'alarme (antécédents familiaux de maladie inflammatoire, de maladie coéliquale, d'ulcère gastroduodénal, perte de poids, retard de croissance, hémorragie digestive, atteinte

ooo

périnéale, atteinte articulaire, aphtes buccaux) et la normalité de l'examen physique (en dehors d'une éventuelle sensibilité à la palpation de l'abdomen). La réalisation d'un bilan biologique n'est pas systématique. La prise en charge des DFGI commence par une reconnaissance de la douleur, l'affirmation du diagnostic de DFGI et l'explication des mécanismes physiopathologiques.

→ Aucun médicament (à visée symptomatique ou physiopathologique) n'a fait à ce jour la preuve de son efficacité au cours des DFGI chez l'enfant. Un suivi régulier (cahier de la douleur) et un accompagnement psychologique et comportemental peuvent être nécessaires.

Les douleurs abdominales récurrentes associées aux désordres fonctionnels gastro-intestinaux (DFGI) affectent jusqu'à 20 % des enfants et représentent la situation clinique la plus fréquemment rencontrée en gastroentérologie pédiatrique. Dans les cas les plus sévères, les DFGI ont des répercussions majeures sur la vie de l'enfant et de sa famille. La qualité de vie des enfants souffrant de DFGI peut être plus altérée que celle des enfants atteints de maladies organiques. Une des conséquences les plus sévères des DFGI est l'absentéisme scolaire, souvent plus important que dans les maladies organiques.

Les DFGI comprennent un large éventail de diagnostics définis par les critères de Rome III, qui distinguent l'enfant âgé de moins de 4 ans de l'enfant plus grand et de l'adolescent (tab. 14.1) [14.1, 14.2]. Outre la description précise des divers DFGI de l'enfant,

l'établissement des critères de Rome a permis au cours des 15 dernières années de progresser non seulement dans la compréhension de la physiopathologie de ces désordres, mais aussi d'en améliorer l'approche thérapeutique.

Ce chapitre traite des DFGI associés à des symptômes douloureux abdominaux chez l'enfant et l'adolescent. Le reflux gastro-œsophagien, la diarrhée fonctionnelle et la constipation sont traités respectivement aux chapitres 2, 11 et 22. Les coliques du nourrisson, la rumination et l'aérophagie ne sont pas abordées ici.

Tableau 14.1 Désordres fonctionnels gastro-intestinaux (DFGI) du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent selon les critères de Rome III.

Nourrisson/Enfant < 4 ans (d'après [14.2])	
G1.	Régurgitations du nourrisson (3 semaines-12 mois)
G2.	Rumination du nourrisson
G3.	Syndrome des vomissements cycliques
G4.	Coliques du nourrisson
G5.	Diarrhée fonctionnelle
G6.	Dyschésie
G7.	Constipation fonctionnelle
Enfant/Adolescent (d'après [14.1])	
H1.	Vomissements et aérophagie
H1a.	Syndrome de rumination de l'adolescent
H1b.	Syndrome des vomissements cycliques
H1c.	Aérophagie
H2.	DFGI associés à une douleur abdominale
H2a.	Dyspepsie fonctionnelle
H2b.	Syndrome de l'intestin irritable
H2c.	Migraine abdominale
H2d.	Douleur abdominale fonctionnelle
H3.	Constipation et incontinence
H3a.	Constipation fonctionnelle
H3b.	Incontinence d'origine non rétionnelle

Définition

Les DFGI sont définis comme un ensemble de symptômes gastro-intestinaux survenant en l'absence de cause anatomique, métabolique, infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

Selon les critères de Rome III, les DFGI associés à des symptômes douloureux abdominaux incluent le syndrome de l'intestin irritable (SII), la dyspepsie fonctionnelle (DF), la douleur abdominale fonctionnelle (DAF) et la migraine abdominale (MA) [14.1].

Le SII est caractérisé par des douleurs abdominales, non exclusivement localisées à l'épigastre, soulagées par la défécation ou accompagnées de modifications dans la consistance ou la fréquence des selles. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 2 mois et survenir au moins une fois par semaine. Le trouble du transit associé de façon prédominante au SII peut être la diarrhée (SII-D), la constipation (SII-C) ou l'association des deux.

La DF est caractérisée par la survenue de douleurs (ou inconfort) prédominant à l'épigastre ou en sus-ombilical, parfois associées à des nausées, vomissements, sensation de ballonnements, non accompagnées de trouble du transit, depuis au moins 2 mois, au moins une fois par semaine. On distingue la DF de type « douloureuse » dans laquelle prédominent les symptômes douloureux, et la DF de type « post-prandiale » dans laquelle prédominent les symptômes d'inconfort de type nausées, ballonnement et distension épigastrique.

La DAF est définie par des douleurs abdominales épisodiques ou continues, depuis au moins 2 mois, survenant au moins une fois par semaine, sans autre critère en faveur d'un autre type de DFGI.

La migraine abdominale est définie par la survenue d'épisodes aigus de douleurs abdominales péri-ombilicales intenses durant 1 heure ou plus, avec répercussion sur les activités normales, entrecoupés de périodes de plusieurs semaines sans aucun symptôme. Les crises douloureuses sont accompagnées de nausées/vomissements, anorexie, céphalées, photophobie et pâleur.

Ces critères cliniques, basés sur les caractéristiques des symptômes, ne sont qu'une aide pour porter un diagnostic positif de DFGI. En effet, ils n'ont pas été validés et leur spécificité n'a pas été étudiée, bien qu'un diagnostic de DFGI selon les critères de Rome III puisse être posé chez 85 à 90 % des enfants vus pour douleurs abdominales non organiques [14.3]. Ces critères, à eux seuls, ne permettent donc pas d'exclure formellement un diagnostic de maladie organique.

Épidémiologie

L'incidence précise des douleurs abdominales associées aux DFGI n'est pas parfaitement connue en pédiatrie. Une méta-analyse portant sur 14 études, publiées entre 1957

et 2004, retrouvait une incidence comprise entre 2,1 et 19,2 %. Une étude prospective publiée en 2009 portant sur des enfants d'âge scolaire de 8 à 15 ans rapportait une incidence moyenne de 38 %, avec des douleurs chroniques (rapportées pendant plus de 2 mois) dans 24 % des cas [14.4]. Chez les enfants plus jeunes âgés de 2 et 6 ans, l'incidence variait de 3,8 à 11,8 %.

Le SII est le DFGI le plus fréquent (40 à 45 % des cas), suivi de la migraine abdominale (20 %), de la DF (15-20 %), de la DAF (10 %) [14.3, 14.5].

À l'instar de l'adulte, seule une minorité des enfants souffrant de douleurs abdominales chroniques consultent un médecin (4 % dans l'étude de Saps *et al.* [14.4]). Chez l'adulte, les facteurs amenant à consulter sont bien connus et incluent l'intensité de la douleur, l'anxiété ou la dépression et des événements traumatiques dans l'enfance. Ces facteurs sont moins bien connus chez l'enfant : la détresse psychologique maternelle et l'intensité de la douleur rapportée semblent plus importantes que les facteurs psychologiques liés à l'enfant ou le stress familial.

Étiologie-Physiopathologie

La cause des DFGI est inconnue. Par définition, les patients affectés ne présentent pas d'anomalies biochimiques, histologiques ou radiologiques qui puissent expliquer les symptômes. Les recherches récentes suggèrent que l'étiologie des DFGI n'est pas univoque, et que les mécanismes à l'origine des symptômes sont multiples et peuvent s'associer de façon variable, tant lors de l'initiation des troubles que dans leur pérennisation.

Génétique

Le caractère familial des DFGI peut suggérer le rôle de facteurs génétiques. Dans une étude de plus de 6 000 paires de jumeaux, le taux de concordance pour le SII chez les jumeaux monozygotes était plus élevé que chez les jumeaux dizygotes. Cette étude montrait aussi qu'avoir un parent souffrant de DFGI avait une plus grande influence qu'avoir un frère jumeau atteint de DFGI, suggérant que l'environnement a un poids plus important que les facteurs génétiques dans le développement des DFGI.

Hypersensibilité viscérale

Des anomalies de la sensibilité viscérale ont été décrites chez l'adulte et chez l'enfant souffrant de DFGI [14.6]. Une hypersensibilité viscérale, mesurée au moyen de diverses techniques (barostat, test de satiété), est présente dans le SII et la DF, respectivement au niveau du côlon et de l'estomac. Des anomalies des projections douloureuses viscérosomatiques, témoignant d'un trouble du traitement du message douloureux viscéral, ont également été rapportées, et semblent essentielles dans la genèse des symptômes douloureux des DFGI de l'enfant.

Les mécanismes à l'origine de l'hypersensibilité viscérale sont multiples et ont été étudiés chez l'animal, l'adulte et récemment l'enfant. Schématiquement deux types de mécanismes, qui peuvent être associés, ont été décrits. On distingue des mécanismes « périphériques », situés dans la paroi du système gastro-intestinal, à l'origine d'une sensibilisation du système nerveux sensitif du tube digestif et des mécanismes « centraux », qui sont constitués des phénomènes de sensibilisation centrale et des anomalies d'intégration et de traitement des sensations viscérales au niveau sous-cortical et cortical.

Mécanismes périphériques

Inflammation

Une inflammation muqueuse minime est fréquemment retrouvée dans le côlon des patients souffrant de SII. Il est admis que cette inflammation infraclinique peut avoir pour conséquence une sensibilisation périphérique entraînant le développement d'une hypersensibilité viscérale, notamment par le biais de l'augmentation de la perméabilité intestinale [14.7]. L'origine de cette inflammation est variable. Environ 30 % des SII débutent à la suite d'une infection entérique bactérienne (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) [14.8] ou virale [14.9], qui a pour conséquences une inflammation muqueuse, une augmentation du nombre de cellules entérochromaffines et des mastocytes, avec libération de médiateurs à l'origine de la sensibilisation des terminaisons sensitives (voir ci-dessous le rôle des mastocytes et de la sérotonine). Outre les infections entériques, l'inflammation pourrait être provoquée ou entretenue par une anomalie du microbiote intestinal [14.10]. En effet, outre la pullulation bactérienne démontrée chez certains

patients, les études récentes décrivent, tant chez l'adulte [14.10] que chez l'enfant [14.11], des anomalies de distribution des espèces microbiennes présentes dans le côlon de sujets souffrant de SII par rapport à des sujets contrôles.

Mastocytes et neurotrophines

Les mastocytes intestinaux constituent un relais important de la réponse digestive au stress [14.12]. Ils sont capables, sous l'effet du *corticotropin releasing factor* (CRF), de libérer de nombreuses substances bioactives (par exemple *nerve growth factor* ou NGF), susceptibles d'activer les neurones sensitifs entériques. Une augmentation de la densité en mastocytes dans la muqueuse colique et une proximité de ces derniers avec les terminaisons neuronales ont été décrites chez l'adulte. Chez l'enfant, une augmentation de la concentration en NGF dans la muqueuse rectale a été rapportée dans le SII [14.13].

Sérotonine

Les cellules entérochromaffines stimulées synthétisent la sérotonine libérée dans la muqueuse intestinale. La sérotonine joue un rôle majeur dans le péristaltisme, la sécrétion intestinale et la sensibilité digestive via l'activation de récepteurs spécifiques. L'implication du système sérotoninergique dans la muqueuse colique au cours du SII a été démontrée chez l'adulte et l'enfant, avec une augmentation de la biodisponibilité locale de sérotonine liée à une diminution de la capacité du système de recapture de la sérotonine au niveau de l'épithélium colique [14.14]. Ces mécanismes n'ont pas été mis en évidence dans la DF au niveau de l'estomac.

Autres mécanismes

D'autres mécanismes potentiels ont été décrits chez l'animal et chez l'homme. Il s'agit notamment du système des PAR (*protease-activated receptors*) et des récepteurs de type TRPV1 et TRPV4 (*transient receptor potential vanilloid*), dont le rôle a été suggéré dans des modèles d'hypersensibilité viscérale et chez des patients souffrant de SII [14.6].

Mécanismes centraux

La sensibilité viscérale peut être divisée en deux composantes : la *sensibilité* proprement dite (c'est-à-dire le codage et la transduction du stimulus), qui reflète la capacité et les propriétés sensitives de l'organe dont le

substratum mécanistique et anatomique se situe en périphérie, dans la paroi digestive, et la *perception* qui comprend l'interprétation et l'expression de la sensation. Cette dernière composante, de nature cognitive et psychologique, est influencée par de nombreux facteurs émotionnels. Les techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale ont permis des progrès considérables dans la compréhension du traitement cortical et sous-cortical de la sensation viscérale dans le SII. Une méta-analyse de 18 études menées chez l'adulte soutient l'hypothèse d'une anomalie des phénomènes impliqués dans le traitement de la douleur au sein du système nerveux central chez les sujets souffrant de SII [14.15]. Il existe, en effet, chez ces patients une activation plus étendue des zones du cerveau impliquées dans le traitement des afférences viscérales et des émotions.

Le mécanisme de ces anomalies centrales dans le traitement du signal douloureux viscéral n'est pas connu et semble univoque. Des modèles animaux suggèrent le rôle du stress néonatal [14.16]. Chez l'enfant, la confirmation de ces données reste en discussion en raison des résultats contradictoires de différentes études [14.17, 14.18]. Chez l'adulte, le rôle des traumatismes (abus physiques/sexuels) dans l'enfance a été suggéré [14.19].

Des anomalies (facilitation et/ou diminution de l'inhibition descendante) au niveau de la transmission médullaire des messages douloureux ont également été démontrées chez l'adulte [14.20].

Modèle biopsychosocial

La complexité et la diversité des patients souffrant de DFGI ne peuvent être rapportées à un seul des mécanismes précédents, mais relèvent plus volontiers de la conjonction et de l'association, à des degrés divers, de plusieurs d'entre eux. Le modèle biopsychosocial, proposé dans les années 1970 par Engel, fait intervenir les diverses composantes décrites précédemment et permet d'intégrer les phénomènes biologiques (périphériques), cognitifs et psychologiques dans le contexte sociofamilial et culturel du patient (fig. 14.1). La dimension psychologique est souvent importante. Chez l'enfant souffrant de DFGI, il existe une prévalence élevée d'anxiété (environ 50 % des sujets) et à un moindre degré de dépression (10 %). Le contexte familial est de première importance : l'attention prêtée au symptôme par les parents (restriction des activités, absentéisme scolaire) et l'anxiété

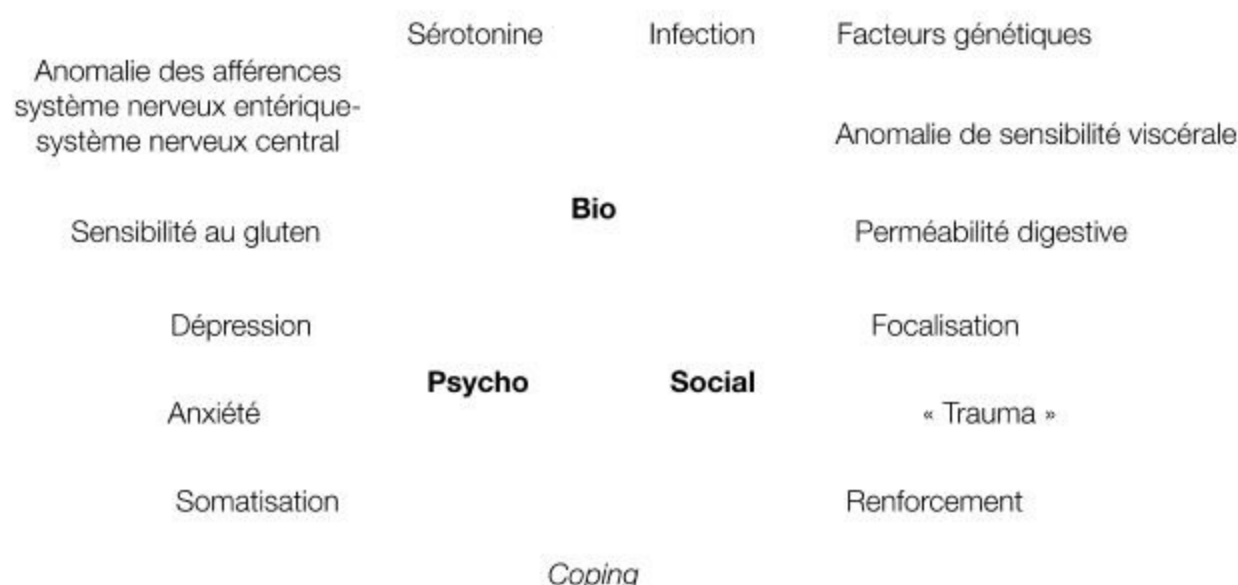


Figure 14.1. Modèle biopsychosocial décrivant les interactions des éléments biologiques, psychologiques et socioculturels à l'origine de l'apparition des douleurs abdominales chroniques associées aux DFGI de l'enfant.

des mères qui consultent pour leur enfant, sont des facteurs aggravants. À l'inverse, le pronostic est d'autant meilleur que les parents acceptent le modèle biopsychosocial et affichent une moindre propension à la consommation médicale.

Ces phénomènes peuvent varier au cours du temps et se compenser entre eux. La connaissance et la compréhension de ces mécanismes permettent d'apporter des explications au patient et à sa famille et de déterminer une stratégie de prise en charge adaptée à chaque situation.

Présentation clinique

Le motif de consultation est le plus souvent des douleurs abdominales plus ou moins anciennes, associées ou non à des troubles du transit. L'interrogatoire précise les caractéristiques des douleurs (circonstances de survenue, ancienneté, localisation, intensité, fréquence), les troubles du transit associés, les facteurs favorisant l'apparition des douleurs et les facteurs apaisant ces douleurs. Un facteur concomitant de l'apparition des symptômes doit être recherché (gastroentérite, événement familial...).

Les conséquences des symptômes sur la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille doivent être soigneusement évaluées et quantifiées. Le retentissement (absentéisme

scolaire, loisirs, sports, isolement social...) fait en effet toute la gravité du DFGI et conditionne la prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic différentiel et les explorations complémentaires sont traités dans le chapitre 30. L'attitude pratique est basée sur l'absence de signes d'alarme (antécédents familiaux de maladie inflammatoire, de maladie cœliaque, d'ulcère gastroduodénal, perte de poids, retard de croissance, hémorragie digestive, atteinte périnéale, atteinte articulaire, aphtes buccaux) et la normalité de l'examen physique (en dehors d'une éventuelle sensibilité à la palpation de l'abdomen). La présence des critères de Rome et l'absence de signes d'alarme rendent le diagnostic de DFGI hautement probable. Un bilan biologique succinct (hémogramme, vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, albuminémie, lipasémie, transaminases, IgA antitransglutaminase, calprotectine fécale, sédiment urinaire chez la fille) peut être effectué en raison de l'absence de spécificité des critères de Rome, notamment en cas de diarrhée chronique associée. Des données récentes indiquent que la réalisation systématique de ce bilan biologique n'est pas justifiée en raison de sa très faible sensibilité évaluée dans une étude de 243 enfants souffrant de SII [14.21].

Le diagnostic de DFGI est le plus souvent suspecté lors de la première consultation et confirmé au cours du suivi quelques semaines plus tard.

Prise en charge

La prise en charge doit débuter par l'affirmation sans équivoque du diagnostic de DFGI par le médecin afin que l'enfant et ses parents soient convaincus de la réalité d'un diagnostic positif et de l'inutilité de poursuivre les investigations. Le risque de « nomadisme médical » est, en effet, non négligeable au cours des DFGI chez l'enfant. Il est essentiel que le médecin confirme la réalité de la douleur devant l'enfant et ses parents. Nier ou minimiser la douleur ne fait qu'aggraver les symptômes, majorer l'anxiété et entraîner un sentiment d'impuissance de la part de l'enfant et de ses parents. Le fait d'apporter une explication aux symptômes par des mécanismes physiopathologiques clairement établis est également d'une importance capitale.

Il faut clairement expliquer à l'enfant et à ses parents que la prise en charge thérapeutique ne sera le plus souvent pas capable de supprimer complètement la douleur et son caractère récurrent. Il est capital d'encourager l'enfant à reprendre des activités normales. Des conseils simples peuvent aider à atténuer les situations qui semblent jouer un rôle aggravant. La tenue d'un journal détaillant les symptômes, les facteurs déclenchants (repas, défécation, événements familiaux et scolaires), les idéations négatives et les émotions en corrélation avec la douleur peut aider à documenter les éléments sur lesquels on peut intervenir.

Traitement pharmacologique

La prise en charge pharmacologique peut être symptomatique et/ou basée sur les mécanismes physiopathologiques.

Traitements symptomatiques

Dans la dyspepsie, les antisécrétoires (antihistaminiques H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) et certains prokinétiques (dompéridone) sont souvent essayés sans preuve réelle de leur efficacité, en dehors d'une étude contrôlée concernant la famotidine. Il faut tenir compte des nouvelles recommandations, visant à minimiser les risques cardiaques liés à l'utilisation de la dompéridone, publiées en septembre 2014 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹. En cas de

1. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque>.

diarrhée ou de constipation associée au SII, les mesures hygiénodietétiques sont conseillées (voir chapitres 11 et 22) ainsi que l'emploi de laxatifs osmotiques, ou de modificateurs de transit (loperamide, cholestyramine...).

En dépit de leur utilisation large en pédiatrie, la place des traitements antispasmodiques myorelaxants n'est pas établie. Ils peuvent être utilisés à visée symptomatique antalgique, à la demande, souvent associés à des antalgiques.

Traitements à visée physiopathologique

Chez l'enfant, il n'existe actuellement aucun traitement ayant prouvé son efficacité dans les DFGI [14.22]. Le tegaserod, agoniste partiel des récepteurs 5-HT₄, est efficace chez l'adulte dans le SII-C, mais aucune donnée n'est disponible chez l'enfant. Du fait d'effets indésirables cardiovasculaires chez l'adulte, ce médicament a été retiré du marché. Le linaclotide, activateur des canaux chlore, diminue l'hypersensibilité viscérale et est indiqué dans le SII-C de l'adulte [14.23]. Il n'y a pas de données chez l'enfant.

Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) à faible dose pourraient moduler la communication des informations nociceptives entre l'intestin et le système nerveux central. Les études pédiatriques rapportent des résultats contradictoires [14.24, 14.25]. En pratique, ils sont utilisés dans les cas les plus sévères avec retentissement majeur sur la vie quotidienne, et dans la migraine abdominale. Leur prescription doit être précédée d'un électrocardiogramme à la recherche d'une anomalie de conduction.

Le recours aux probiotiques dans le contexte du SII est logique en raison des altérations de la microflore qui y sont observées [14.26]. Outre leur capacité à modifier le microbiote intestinal, ils ont des propriétés trophiques et anti-inflammatoires. Certains probiotiques, tel *Lactobacillus paracasei*, modulent la contractilité musculaire intestinale. Chez la souris, *Lactobacillus acidophilus* est capable de diminuer la douleur viscérale aussi intensément que la morphine, en induisant l'expression de récepteurs opioïdes et cannabinoïdes dans l'épithélium intestinal. L'utilisation rationnelle des probiotiques (souches spécifiques, doses, durée) est en cours d'évaluation. Chez l'adulte, *Lactobacillus salivarius* est plus efficace sur les SII que *Bifidobacterium infantis* et le placebo. Les

études contrôlées disponibles en pédiatrie portent sur *Lactobacillus* GG (l'une démontrant un effet bénéfique, l'autre non), et sur un mélange de souches (VSL#3® composé de 8 souches bactériennes incluant des *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, et *Streptococcus*) qui a permis une amélioration des symptômes et une diminution du retentissement sur la vie sociale [14.27].

Le rôle potentiel de la pullulation bactérienne dans le SII soulève l'hypothèse d'un effet bénéfique des antibiotiques. Une étude récente chez l'adulte a montré l'efficacité de la rifaximine, antibiotique non absorbable, dans le SII [14.28]. Ceci n'a pas été confirmé chez l'enfant ayant une pullulation bactérienne documentée [14.29]. Ces données sont insuffisantes pour recommander un traitement antibiotique dans le SII de l'enfant.

Traitement diététique

Les interventions diététiques (adjonction de fibres, retrait d'un ou plusieurs aliments soupçonnés d'être à l'origine des douleurs...) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [14.30] mais sont souvent prescrites. Le rôle de l'éviction du gluten est évoqué mais non démontré dans le cadre d'une « sensibilité au gluten non cœliaque ». Le recours à une diète pauvre en FODMAP (*fermentable oligo-di-monosaccharides and polyols*) a été récemment rapporté bénéfique chez l'adulte [14.31].

Prise en charge psychologique et psychiatrique

Dans les cas les plus sévères ou difficiles à traiter, une évaluation psychologique ou psychiatrique peut être nécessaire pour confirmer un désordre d'anxiété, de dépression, de somatisation ou de phobie scolaire. Cette dernière est suspectée lorsque les douleurs sont plus marquées le matin et pendant la semaine, et lorsqu'elles entraînent un absentéisme important.

Traitements alternatifs

La thérapie cognitivocomportementale et l'hypnose ont démontré leur efficacité à court et à long terme pour diminuer la douleur et l'incapacité d'accomplir les tâches et les loisirs quotidiens. Le yoga peut avoir un effet bénéfique.

Évolution à long terme

Il n'existe pas d'étude longitudinale décrivant l'évolution à l'âge adulte des DFGI de l'enfant. Les données disponibles montrent que les douleurs abdominales chroniques de l'enfant persistent à l'âge adulte dans 18 à 63 % des cas [14.32, 14.33]. Une autre étude montre que la présence de douleurs abdominales chroniques dans l'enfance prédit la présence de symptômes fonctionnels à l'âge adulte avec un odds-ratio de 3,8. Le fait d'avoir un parent souffrant de DFGI est le facteur qui influence le plus le risque d'une évolution prolongée [14.34].

Conclusion

Les DFGI représentent la cause la plus fréquente de consultation en gastroentérologie pédiatrique. Les cas les plus sévères peuvent avoir des conséquences graves pour le patient. Leur prise en charge doit débiter par l'affirmation du diagnostic par le médecin. L'explication des phénomènes étiopathogéniques en cause est primordiale. Le plus souvent, l'évolution est favorable mais, dans les cas sévères, le traitement est difficile et repose sur des thérapies médicamenteuses associées à un soutien psychologique.

Références

- [14.1] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1527-37.
- [14.2] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1519-26.
- [14.3] Helgeland H, Flagstad G, Grotta J et al. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 49 : 309-15.
- [14.4] Saps M, Seshadri R, Sztainberg M et al. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr* 2009 ; 154 : 322-6.
- [14.5] Baber KF, Anderson J, Puzanovova M et al. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic

abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 299-302.

[14.6] Faure C. Visceral Sensitivity. In : Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds. *Pediatric Neurogastroenterology*. New York : Springer, 2013 : 37-48.

[14.7] Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI et al. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *J Pediatr* 2008 ; 153 : 646-50.

[14.8] Saps M, Pensabene L, Di Martino L et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr* 2008 ; 152 : 812-6, 816 e1.

[14.9] Zanini B, Ricci C, Bandera F et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a waterborne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 891-9.

[14.10] Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013 ; 62 : 159-76.

[14.11] Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1782-91.

[14.12] van den Wijngaard RM, Klooker TK, de Jonge WJ et al. Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut. *Auton Neurosci* 2010 ; 153 : 99-105.

[14.13] Willot S, Gauthier C, Patey N et al. Nerve growth factor content is increased in the rectal mucosa of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012 ; 24 : 734-9, e347.

[14.14] Faure C, Patey N, Gauthier C et al. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 249-58.

[14.15] Tillisch A, Mayer E, Labus J. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 91-100.

[14.16] Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 765-74 ; quiz 775.

[14.17] Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 551-4 e1.

[14.18] Halac U, Revillion M, Michaud L et al. Functional gastrointestinal disorders induced by esophageal atresia surgery: is it valid in humans? *J Neurogastroenterol Motil* 2012 ; 18 : 406-11.

[14.19] Videlock EJ, Adeyemo M, Licudine A et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1954-62.

[14.20] Piche M, Bouin M, Arsenault M et al. Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 2011 ; 195 : 166-75.

[14.21] Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 579-83.

[14.22] Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; (1) : CD003017.

[14.23] Eutamene H, Bradesi S, Larauche M et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010 ; 22 : 312-e84.

[14.24] Saps M, Youssef N, Miranda A et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1261-9.

[14.25] Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B et al. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2008 ; 152 : 685-9.

[14.26] Ringel Y, Ringel-Kulka T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; (45 Suppl) : S145-8.

[14.27] Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 24-30.

[14.28] Pimentel M, Lembo A, Chey WD. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 22-32.

[14.29] Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 382-6.

[14.30] Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; (1) : CD003019.

[14.31] Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in

subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 508-14 ; quiz 515.

[14.32] Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 1868-75.

[14.33] Christensen MF, Mortensen O. Long-term prognosis in children with recurrent abdominal pain. *Arch Dis Child* 1975 ; 50 : 110-4.

[14.34] Gieteling MJ, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen Y et al. Prognostic factors for persistence of chronic abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 154-61.

Hémorragies digestives hautes et basses

Dominique Turck, Prévost Jantchou

Points essentiels

- Les saignements digestifs, qu'ils soient extériorisés par la bouche ou l'anus, sont rares chez l'enfant mais peuvent dans certaines situations représenter une urgence vitale.
- En cas de saignement important, qu'il soit d'origine haute ou basse dans le tube digestif, une prise en charge thérapeutique urgente est impérative avant le bilan étiologique, en particulier endoscopique.
- Dans les autres cas, une endoscopie haute ou basse en urgence (dans les 12-24 heures) permet de poser un diagnostic étiologique et de guider le traitement.
- La prévalence des hémorragies digestives hautes (HDH) chez l'enfant en population générale n'est pas connue ; en milieu hospitalier, elle est plus élevée en unité de soins intensifs.
- Les principaux facteurs de risque d'une HDH sont la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et une hypertension portale.
- Les facteurs prédictifs de sévérité d'une HDH sont le jeune âge, le volume de sang émis, l'existence d'un méléna associé à l'hématémèse, d'une maladie chronique sous-jacente et d'une tachycardie à l'admission.

ooo

- Les causes d'hémorragie digestive basse (HDB) chez l'enfant sont très différentes de celles de l'adulte.
- Les antécédents personnels et familiaux, l'anamnèse et les données de l'examen clinique sont des points essentiels dans l'enquête étiologique des HDB.
- Les principales causes d'HDB sont très dépendantes de l'âge de l'enfant : nouveau-né (0-1 mois) ; nourrisson (1 mois-2 ans) ; jeune enfant (2-5 ans) ; enfant (> 5 ans).
- Certaines causes d'HDB concernent plusieurs des tranches d'âge définies ci-dessus, tels la rectocolite allergique, le volvulus sur malrotation, l'invagination intestinale aiguë, le diverticule de Meckel, l'hyperplasie nodulaire lymphoïde du côlon et le purpura rhumatoïde.
- La fissure anale et la colite infectieuse peuvent être observées de la naissance à l'adolescence.
- De nombreuses anomalies vasculaires très rares ont été rapportées à l'origine d'une HDB : varice colique, angiodysplasie, lésion de Dieulafoy, maladie de Rendu-Osler-Weber, angiome, hamartome, hémangiome, hémangio-endothéliome, *blue rubber bleb nevus syndrome* (syndrome de Bean), syndrome de Klippel-Trenaunay.

Hémorragies digestives hautes

Introduction

Un saignement extériorisé par la cavité buccale peut provenir de trois origines : digestive, ORL ou respiratoire. Les hémorragies digestives hautes (HDH) sont le plus souvent accompagnées d'efforts de vomissements. La majorité des cas de saignements est de faible abondance, mais l'intensité du saignement peut parfois nécessiter des gestes de réanimation.

Épidémiologie

Chez l'adulte, les données d'incidence en population générale rapportent des taux d'HDH variant de 37 à 172/100 000 individus [15.1]. Il n'y a pas d'étude épidémiologique disponible sur l'incidence pédiatrique des HDH en population générale. La plupart des études rapportant des données d'incidence ou de prévalence des HDH chez l'enfant reposent sur des séries hospitalières.

Cleveland *et al.* ont rapporté une série rétrospective monocentrique américaine de 2 569 endoscopies réalisées chez l'enfant, dont 167 (7 %) avaient une indication liée à une HDH : il s'agissait d'une hématomatose dans 73 % des cas [15.2]. Lazzaroni *et al.* en 2002 ont analysé de façon rétrospective une série consécutive de 5 180 nouveau-nés colligés à Milan entre 1988 et 1997. La prévalence d'HDH était de 1,2 % et l'âge moyen de survenue des saignements était de 24 heures [15.3].

La prévalence d'HDH est élevée chez les patients suivis pour une maladie hépatique chronique et ceux hospitalisés en soins intensifs. Selon les séries et les critères de recrutement, la prévalence en unité de soins intensifs pédiatriques varie de 6 % [15.4] à 52 % chez les patients en ventilation mécanique [15.5].

Présentation clinique

Une HDH peut se manifester sous forme d'hématomatose ou de méléna. Rarement, on peut observer un tableau d'anémie chronique en lien avec un saignement occulte. Devant un enfant présentant une HDH, quatre questions sont posées.

S'agit-il de sang ?

Certains colorants alimentaires, les betteraves, les médicaments comme l'ampicilline ou le phénobarbital peuvent mimer une hématomatose. La déglutition de sang maternel est fréquente chez le nouveau-né en cas d'hémorragie de la délivrance. La présence de sang dans les vomissements ou le liquide d'aspiration gastrique peut être confirmée par la réalisation d'un Gastrocult®, qui doit être préféré à l'Hemoccult®, moins fiable en milieu acide.

Est-ce que le sang provient du tube digestif ?

Un saignement extériorisé par la bouche peut provenir de l'appareil respiratoire (hémoptysie) ou de la sphère ORL (saignement provenant du nez (épistaxis) ou de l'oropharynx ensuite dégluti). L'anamnèse et un examen clinique attentif permettent d'écarter ces causes non digestives. Il faut garder à l'esprit la possibilité d'un syndrome de Münchhausen « par procuration » devant des allégations de saignements extériorisés souvent mal définis avec un bilan étiologique négatif.

Quelle est la sévérité de l'hémorragie ?

Un saignement digestif de faible débit peut entraîner une perte de la masse sanguine atteignant jusqu'à 13 % sans que n'apparaisse de modification hémodynamique.

Les facteurs prédictifs de sévérité de l'HDH sont l'âge plus élevé, le volume de sang émis dans les vomissements, l'existence d'un méléna associé à une hématomatose, d'une maladie chronique sous-jacente et d'une tachycardie à l'admission [15.6].

Quelle est la cause du saignement ?

Les causes d'HDH chez l'enfant varient selon l'âge et l'existence d'une pathologie sous-jacente. Une prise récente de médicaments gastrotroques doit être recherchée, tout comme des antécédents familiaux de gastrite (fig. 15.1) ou d'ulcère à *Helicobacter Pylori* (voir chapitre 6).

Des antécédents de maladie hépatique chronique, de prématurité (antécédent de mise en place d'un cathéter veineux ombilical), l'existence d'une splénomégalie et de signes biologiques d'hypersplénisme (leucopénie, thrombopénie) orientent vers une hypertension portale.



Figure 15.1 Gastrite en mosaïque associée à de nombreuses ulcérations.



Figure 15.2 Présence de trois volumineuses varices œsophagiennes de grade 2 chez un enfant de 9 ans avec une hypertension portale.

Diagnostic étiologique

La principale cause d'HDH, quel que soit l'âge, est l'utilisation d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Des études récentes ont analysé les facteurs de risque de survenue d'une HDH en pédiatrie. Dans une étude cas-témoins multicentrique française incluant 177 enfants âgés de 2 mois à 16 ans, la survenue d'une HDH était associée à la prise d'aspirine ou d'AINS chez 47 % des enfants [15.7]. Le risque d'HDH était très associé à la prise d'AINS dans leur ensemble (OR : 8,2 [IC 95 % : 2,6-26,0]), plus spécifiquement à l'ibuprofène (OR : 10,0 [IC 95 % : 2,0-51,0]) et à l'aspirine (OR : 7,3 [IC 95 % : 0,9-59,4]). Il n'y avait pas d'association des AINS avec la présence de lésions œsophagiennes (OR : 1,0 [IC 95 % : 0,2-7,2]). Une autre étude réalisée en Turquie chez des enfants plus jeunes (1,5-24 mois) confirme la place prépondérante des AINS dans la survenue d'une HDH en pédiatrie. Dans ce groupe de 34 enfants d'un âge médian de 12,3 mois, 56 % avaient reçu un traitement par AINS et 88 % avaient une pathologie sous-jacente [15.8].

Les saignements digestifs en lien avec une rupture de varices œsophagiennes secondaire à une hypertension portale représentent la première cause d'HDH chez l'enfant ayant une hépatopathie chronique. Les varices œsophagiennes (VO) peuvent être classées en 3 stades (fig. 15.2). Le stade 1 correspond à des varices < 5 mm, disparaissant à l'exsufflation ; le stade 2 à des varices > 5 mm, ne disparaissant pas à l'exsufflation, occupant moins du tiers de la

lumière œsophagienne, non confluentes ; le stade 3 à des varices > 5 mm, occupant plus du tiers de la lumière œsophagienne, ne disparaissant pas à l'exsufflation, confluentes [15.9]. On décrit également la présence de signes dits « rouges » sur les varices : marbrures, zébrures ou vésicules. Les varices gastriques sont classifiées de la façon suivante : GOV1 correspond à au moins une varice en prolongement d'un cordon de VO le long de la petite courbure gastrique ; GOV2 à au moins une varice en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure gastrique ; IGV1 à au moins une varice gastrique isolée du fundus à distance du cardia ; IGV2 à au moins une varice gastrique isolée à distance du fundus (antre, pylore) [15.10].

Une étude française réalisée chez 125 enfants ayant une atrésie des voies biliaires a montré la prévalence élevée d'une HTP confirmée endoscopiquement chez 70 % des patients, et 84 % d'entre eux étaient âgés de moins de 2 ans [15.11]. Vingt pour cent des enfants dans cette série présentaient un saignement digestif à un âge médian de 17 mois. Le risque hémorragique était plus élevé en cas de signes « rouges » et de varices gastriques. D'autres causes d'hypertension portale en lien avec un bloc sus ou sous-hépatique (cavernome porte) peuvent être rencontrées chez l'enfant.

Certaines causes sont moins fréquentes, notamment les saignements digestifs liés à une œsophagite érosive (reflux gastro-œsophagien ou caustique) [15.2], à une ingestion de corps étranger digestif (notamment pile-bouton, où une hémorragie sévère peut

Tableau 15.1. Causes de saignement digestif haut selon l'âge.

Nouveau-né	Nourrisson	Enfant et adolescent
Sang maternel dégluti	Gastrite liée aux AINS	Gastrite liée aux AINS
Œsogastroduodénite	Œsophagite de reflux Gastrite allergique	Hypertension portale (varices œsophagiennes ou gastropathie) Ulcère gastrique ou duodénal
Gastrite de stress	Gastrite ou ulcère de stress Hypertension portale	Gastrite ou ulcère de stress Œsophagite de reflux Œsophagite caustique Gastrite allergique Purpura rhumatoïde Malformations vasculaires

survenir jusqu'à 18 jours après l'ingestion [15.12]) (voir chapitre 5), ou à une malformation vasculaire gastrique ou duodénale (tab. 15.1).

Prise en charge

La stratégie de prise en charge d'un saignement digestif dépend de la sévérité suspectée.

Mesures symptomatiques

La première étape consiste en la stabilisation hémodynamique par la mise en place de voies veineuses de bon calibre, le remplissage, la transfusion adaptée à l'hématocrite, etc. En cas de saignement abondant, la mise en place d'une sonde nasogastrique n'est pas contre-indiquée même en cas de suspicion de varices œsophagiennes [15.13]. Elle permet d'effectuer un lavage gastrique et de diminuer les efforts de vomissements, protégeant ainsi les voies aériennes supérieures. Des recommandations sur la prise en charge des hémorragies digestives chez l'adulte et l'enfant ont été publiées en 2012 par la Société de réanimation de langue française (SRLF), le Groupe français de médecine d'urgence pédiatrique (GFMUP), la Société française de médecine d'urgence, l'Association française de gastroentérologie (SFGGE) et la Société française d'endoscopie digestive (SFED) [15.13].

Traitement médicamenteux

Un traitement médicamenteux est souvent administré dès l'admission en urgence. Il comporte un antisécrétoire en cas de suspicion de saignement d'origine ulcéreuse et/

ou un analogue de la somatostatine en cas de suspicion de saignement lié à une hypertension portale. Le tableau 15.2 décrit les médicaments utilisés en situation d'urgence et leur posologie.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) agissent en bloquant la pompe hydrogène/potassium adénosine triphosphatase (H⁺/K⁺ ATPase, ou pompe à protons gastrique) de la cellule pariétale gastrique. La pompe à protons représente l'étape finale dans le processus de sécrétion de l'acidité dans la lumière gastrique par les cellules pariétales. La posologie des IPP utilisée dans le traitement des œsophagites ou des ulcères gastriques ou duodénaux est de 1 à 2 mg/kg/j.

Une étude princeps a démontré chez l'adulte la supériorité de fortes doses d'IPP comparée à une administration de doses standard dans la prise en charge aiguë des ulcères hémorragiques [15.14]. Les auteurs rapportaient une diminution de la proportion de patients ayant un saignement actif lors de l'endoscopie et une réduction de la nécessité d'un geste endoscopique thérapeutique. Une méta-analyse comparant ces deux modalités de prescription des IPP ne trouve pas de supériorité de l'administration de fortes doses d'IPP tant au niveau du risque de nouveau saignement (OR : 1,30 ; IC 95 % : 0,88-1,91), de la nécessité d'une intervention chirurgicale (OR : 1,30 ; IC 95 % : 0,88-1,91) ni de la mortalité (OR : 1,30 ; IC 95 % : 0,88-1,91) [15.15]. Chez l'enfant, aucune étude ne permet de démontrer la supériorité de l'administration continue de fortes doses d'IPP comparée à une administration de doses standard dans la prise en charge des ulcères hémorragiques.

Tableau 15.2. Médicaments utilisés dans le traitement ou la prévention des hémorragies digestives.

Médicament	Posologie
Oméprazole	1 mg/kg/j en une ou deux prises
Pantoprazole	1 mg/kg/j en une ou deux prises
Octréotide	Dose de charge : 1 µg/kg IV en bolus (maximum : 50 µg), puis : Dose entretien : 1 µg/kg/h pouvant être augmenté toutes les 8 h jusqu'à un maximum de 4 µg/kg/h (maximum : 250 µg par 8 h) Quand le saignement est contrôlé, décroissance progressive de 50 % toutes les 12 heures Arrêt lorsqu'on atteint 25 % de la dose initiale
Somatostatine	250 µg IV en bolus suivi de 250 µg/h en continu Dose maintenue de 2 à 5 jours
Glypressine (terlipressine)	2 mg IV toutes les 4 heures jusqu'au contrôle du saignement, puis maintien pendant 24-48 heures
Vasopressine	0,002 à 0,005 unité/kg/min × 12 heures, puis décroissance sur 24 à 48 heures (maximum : 0,2 unité/min)
Ranitidine*	3-5 mg/kg/j en continu ou répartie en 3 prises
Propanolol*	1 mg/kg/j en 2 à 4 prises Posologie pouvant aller jusqu'à 8 mg/kg/j Objectif thérapeutique : FC de base diminuée de 25 %

* Utilisé en prévention d'hémorragie digestive ; IV : intraveineux ; FC : fréquence cardiaque

Médicaments agissant sur le débit sanguin splanchnique

Plusieurs molécules permettent d'abaisser le niveau de la pression portale en agissant sur le débit sanguin mésentérique et splanchnique. La somatostatine est un peptide de 14 acides aminés d'origine naturelle et l'octréotide un analogue de la somatostatine. L'octréotide et la somatostatine ont les mêmes effets pharmacologiques. L'octréotide est le plus souvent utilisé en pratique clinique en raison de sa plus longue demi-vie et de son coût plus faible. D'autres molécules telles la vasopressine ou la terlipressine sont plus rarement prescrites (tab. 15.2).

Une méta-analyse récente incluant 30 études randomisées chez 3 111 adultes a conclu que l'utilisation d'agents vasoactifs était associée à un risque significativement plus faible de mortalité à 7 jours (risque relatif (RR) : 0,74 ; [IC 95 % : 0,57-0,95]), une amélioration significative de l'hémostase (RR : 1,21 ; [IC 95 % : 1,13-1,30]) et des besoins transfusionnels inférieurs (différence moyenne : - 0,7 unité de sang transfusée ; [IC 95 % : - 1,01 à - 0,38]) [15.16].

Peu d'études contrôlées ont été réalisées chez l'enfant concernant la prise en charge médicamenteuse de l'HTP. De ce fait, les enfants sont traités avec des molécules dont l'efficacité a été démontrée uniquement chez l'adulte, par simple extrapolation des résultats et en appliquant les mêmes protocoles adaptés en fonction du poids et de la taille de l'enfant.

Antibioprophylaxie

L'administration prophylactique d'antibiotiques (céphalosporine de 3^e génération) chez un patient cirrhotique présentant une HDH permet de réduire le risque d'infection du liquide d'ascite [15.13]. L'antibioprophylaxie en cas de ligature ou de sclérose de VO est habituellement réservée aux patients à risque d'infection, en particulier immunodéprimés.

Transfusions

Les transfusions de concentrés de globules rouges en situation d'hémorragie active ont pour objectif le maintien du taux d'hémoglobine au-dessus de 7 g/dL. Il convient d'éviter une surcharge liquidienne qui peut favoriser la récurrence hémorragique.

Il n'y a pas d'indication de transfusion de plasma frais chez le patient cirrhotique ni de plaquettes, sauf en cas de thrombopénie ($< 30\,000\text{--}50\,000/\text{mm}^3$), avant un geste endoscopique. Néanmoins, des équipes réservent l'indication d'une transfusion de plaquettes avant un geste endoscopique à l'existence d'une hémorragie avérée.

Erythromycine

L'administration d'érythromycine à la dose de 5 mg/kg avant l'endoscopie pourrait permettre une meilleure vacuité gastrique et un meilleur confort pendant l'examen [15.13].

Endoscopie

L'endoscopie est idéalement réalisée après stabilisation hémodynamique (dans les 12 à 24 heures de l'admission) et le plus précocement possible en cas d'hémorragie massive ou non contrôlée [15.13]. Elle permet de confirmer le siège du saignement et de réaliser un geste d'hémostase local : ligature ou sclérose de varices, cautérisation d'un ulcère actif, exérèse de corps étranger digestif, etc. (voir chapitre 25).

La ligature des varices est la technique de prédilection de la prise en charge des HDH actives en lien avec une rupture de varices œsophagiennes [15.17]. Chez le jeune enfant d'un poids inférieur à 8-10 kg, les difficultés techniques liées au matériel utilisé pour les ligatures de varices, font choisir la sclérothérapie qui, dans des mains entraînées, permet de bons résultats [15.18].

La classification de Forrest utilisée chez l'adulte [15.19] permet de catégoriser les ulcères hémorragiques en 6 stades : Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, III (tab. 15.3).

Le traitement endoscopique est recommandé chez l'adulte pour les stades Ia, Ib et IIa afin de prévenir la récurrence du saignement. Ce traitement comporte idéalement la combinaison d'au moins deux des modalités suivantes : injection d'épinéphrine, clips, thermocoagulation [15.20].

Prévention

Prévention de saignement en population générale chez l'enfant

La prescription prudente des AINS chez l'enfant est un élément déterminant de la prévention d'une HDH. En cas de nécessité d'utilisation des AINS chez les sujets à risque élevé de saignement, une coprescription d'antisécrotaire doit être systématique.

Prévention chez l'enfant ayant un risque d'hypertension portale

Chez l'enfant suivi pour hépatopathie chronique, des controverses existent quant au dépistage des varices œsophagiennes, au traitement médicamenteux ou endoscopique des varices chez l'enfant n'ayant jamais saigné et à la prévention des récurrences de saignement. Une étude canadienne d'évaluation des pratiques professionnelles a inclus 72 pédiatres gastroentérologues qui ont été interrogés sur leur pratique de dépistage et de prévention d'HDH en cas d'hépatopathie chronique. Une forte disparité des réponses a été notée : 77 % des médecins réalisaient un dépistage de varices chez l'enfant n'ayant jamais saigné, et 58 % proposaient, en cas de varices, un traitement prophylactique (bêta-bloquant ou ligature) [15.21].

Tableau 15.3. Classification de Forrest (d'après [15.19]).

Stades		Aspect endoscopique	Risque de nouveau saignement	Traitement endoscopique
I Hémorragie active	Ia	Saignement actif en jet	Elevé	Oui
	Ib	Saignement actif en nappe	Elevé	Oui
II Absence d'hémorragie active Stigmates d'hémorragie récente	IIa	Vaisseau visible	Elevé	Oui
	IIb	Caillot adhérent	Elevé	(?)
	IIc	Dépôts noirâtres	Faible	Non
III Absence de stigmates d'hémorragie récente	III	Fonds fibrineux clair	Faible	Non

Tableau 15.4. Principales recommandations pour la prise en charge de l'hypertension portale de l'enfant (d'après [15.22]).

Situation	Recommandations
Prophylaxie primaire	Peu de données Bêtabloquants ou ligature prophylactique des varices œsophagiennes non recommandés*
Prise en charge de l'HDH en situation aiguë <ul style="list-style-type: none"> • Objectif transfusionnel • Transfusion de plaquettes • Médicaments vaso-actifs** • Endoscopie • Moment de l'endoscopie • Traitement des varices œsophagiennes • Sonde de tamponnade 	Hémoglobine cible entre 7 et 8 g/dL Si thrombopénie < 30 000/mm ³ Aussitôt que possible (avant endoscopie) Sevrage sur 5 jours Chez tous les patients dès stabilisation hémodynamique Dans les 24 heures de l'admission dès stabilisation hémodynamique En cas d'hémorragie massive incontrôlée
Prophylaxie secondaire <ul style="list-style-type: none"> • Patients avec cirrhose • Patients avec obstruction portale 	Ligature des varices toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à éradication Si ligature impossible : sclérothérapie Ligature de varices Shunt mésentérico-Rex

* Cette prophylaxie peut être administrée en cas de risque élevé de mortalité lors du premier saignement (à déterminer au cas par cas).

** Octréotide, somatostatine, terlipressine.

Un consensus d'experts sur la prise en charge d'hypertension portale de l'enfant a été publié en 2012 : il s'agit du consensus Baveno 5 [15.22]. Les principales recommandations sont résumées dans le **tableau 15.4**.

Prévention chez l'enfant hospitalisé en unité de soins intensifs

La prévention des HDH chez les patients hospitalisés en soins intensifs repose sur l'utilisation des anti-H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

Une revue systématique publiée en 2010 a conclu que l'usage des antisécrotoires gastriques permettait de prévenir les saignements digestifs (deux études, 300 sujets, RR : 0,41 [IC 95 % : 0,19-0,91]) mais ne modifiait pas la mortalité (deux études, 132 sujets, RR : 1,39 [IC 95 % : 0,70-2,79]) [15.23]. Il n'y avait pas de différence dans cette méta-analyse entre les IPP et les anti-H2 mais le niveau de preuve, en raison de la qualité des études incluses, reste faible. De nombreuses données sont en faveur du rôle bénéfique de la nutrition entérale (NE) sur la

durée du séjour chez les patients en soins intensifs. Cette NE aurait également un bénéfice additionnel en permettant de diminuer le risque de saignement digestif [15.24].

Les recommandations les plus récentes sont en faveur de l'administration d'une NE chez les patients admis en soins intensifs. Chez les patients nécessitant une ventilation mécanique de plus de 48 heures, une prophylaxie par antisécrotoires est justifiée [15.13].

Hémorragies digestives basses

Introduction

Une hémorragie digestive basse (HDB) est définie comme une hémorragie ayant son origine au-delà de l'angle de Treitz. Chez l'enfant, son intensité est le plus souvent faible ou modérée.

Une HDB peut se révéler schématiquement de quatre façons :

- rectorragies, indiquant une origine basse dans le tractus digestif, le plus souvent le côlon ;

- méléna, indiquant une origine du saignement au-dessus de la valvule iléocæcale. En cas de constipation, le méléna peut être dû à un saignement provenant du cæcum ou du côlon droit ;
- saignement occulte du tractus digestif, avec pâleur et fatigue, mis en évidence par la découverte d'une anémie ferriprive ou d'un déficit en fer, ou la présence de sang dans les selles ;
- des symptômes d'hémorragie sévère avec malaise, tachycardie, ou choc pouvant survenir avant l'émission de sang.

Les causes d'HDB chez l'enfant sont très différentes de celles de l'adulte. Les principaux paramètres à prendre en compte pour le diagnostic étiologique sont :

- l'âge ;
- les caractéristiques des selles, qui varient en fonction de l'origine de l'HDB ;
- l'abondance de l'HDB ;
- la présence ou l'absence de symptômes et de signes cliniques associés.

Caractéristiques du saignement

S'agit-il de sang ?

Les rectorragies peuvent être confondues avec des selles teintées de rouge en raison de la consommation de certains colorants alimentaires ou d'aliments comme les tomates, les pêches et les betteraves [15.25]. Un méléna peut être confondu avec des selles foncées ou noirâtres liées à la prise de médicaments contenant du fer ou du sous-salicylate de bismuth ou à la consommation d'épinards, de chocolat noir, de raisin pourpre ou de jus de raisin, de myrtilles ou de canneberges [15.26]. La présence de sang dans les selles est confirmée par la réalisation d'un Hemoccult®.

Le sang provient-il de l'enfant ?

L'ingestion de sang maternel lors de l'accouchement ou de la tétée d'un sein présentant des crevasses peut provoquer un méléna chez un nouveau-né apparemment en bonne santé. La provenance du sang, de la mère ou du nouveau-né, peut être déterminée par la réalisation du test d'Apt-Downey sur un échantillon de selles [15.26]. Tout comme pour une HDH (voir *supra*), le syndrome de Münchhausen par procuration doit être gardé à l'esprit.

Le sang provient-il du tractus digestif ?

Un saignement extériorisé par l'anus peut provenir de l'appareil respiratoire (hémoptysie) ou de la sphère ORL (saignement dégluti provenant du nez (épistaxis) ou de l'oropharynx). Une hématurie et une hémorragie menstruelle sont facilement éliminées.

Le sang provient-il du tractus digestif inférieur ?

Une HDH massive peut aussi se manifester par des rectorragies abondantes. La mise en place d'une sonde gastrique permet le plus souvent de reconnaître l'origine haute du saignement, avec si nécessaire la réalisation d'un Gastrocult® sur le liquide gastrique. En cas de doute, une fibroscopie haute est réalisée.

Évaluation initiale

La première étape consiste à évaluer l'état hémodynamique (pouls, temps de recoloration capillaire, tension artérielle) et la nécessité d'un remplissage vasculaire. Lorsque l'état clinique de l'enfant est satisfaisant et qu'il a présenté une HDB de faible abondance, qu'il n'a aucun antécédent de pathologie à risque hémorragique ni troubles hémodynamiques, il n'est pas nécessaire de l'hospitaliser et le bilan diagnostique peut être réalisé en ambulatoire. Si nécessaire, deux voies d'abord veineux de bon calibre sont mises en place et l'enfant transféré en unité de soins intensifs. Le bilan sanguin comprend une numération formule sanguine et un dosage des plaquettes, un bilan de coagulation, le bilan biochimique de routine et la détermination du groupe sanguin-rhésus.

Antécédents

Antécédents familiaux

Des antécédents d'allergie, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), de polypose familiale, de tégangiectasies hémorragiques héréditaires (maladie de Rendu-Osler-Weber), de maladies du tissu conjonctif ou de la coagulation suggèrent une pathologie identique chez l'enfant [15.26].

Antécédents personnels

Une infection ombilicale, un sepsis, une déshydratation sévère ou un cathétérisme ombilical en période néonatale évoquent un

cavernome porte et une hypertension portale secondaire. Il faut aussi rechercher des antécédents de chirurgie abdominale, en particulier de résection du grêle ou du côlon droit en période néonatale, des épisodes antérieurs d'hémorragie digestive, des troubles de la coagulation et une pathologie hépatique. La fréquentation d'une crèche est associée à une augmentation du risque d'infection bactérienne ou virale aiguë alors qu'un voyage en pays d'endémie est évocateur d'amibiase. L'utilisation récente d'antibiotiques est un facteur de risque de diarrhée associée aux antibiotiques et de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*. L'exposition à des aliments contaminés (poulet, œufs, lait non pasteurisé) suggère une toxi-infection alimentaire. L'apparition d'une HDB peu après le sevrage et l'introduction d'une préparation pour nourrissons contenant des protéines de lait de vache ou de chèvre ou des protéines de soja suggère une allergie à l'une de ces protéines [15.25, 15.26].

Age au début de l'hémorragie digestive basse

Les principales causes d'HDB en fonction de l'âge de l'enfant sont indiquées dans le **tableau 15.5**. Certaines d'entre elles concernent plusieurs tranches d'âge, telles le volvulus sur

malrotation, la rectocolite allergique, l'invagination intestinale aiguë, le diverticule de Meckel, l'hyperplasie nodulaire lymphoïde du côlon ou le purpura rhumatoïde. La fissure anale et la colite infectieuse peuvent être observées de la naissance à l'adolescence.

Caractéristiques de l'HDB

La quantité de sang émise (filets, gouttes, cuiller à café ou à soupe...) est difficile à évaluer et souvent surestimée par les parents en raison de leur inquiétude. Les rectorragies isolées ou les taches de sang rouge enrobant les selles ou retrouvées dans la couche, sur le papier ou dans la cuvette des toilettes sont le signe d'une origine anale ou rectale du saignement [15.25]. Les rectorragies mêlées aux selles évoquent une origine colique (au-dessus du rectum) alors que les rectorragies mêlées à des selles liquides et glaireuses évoquent une colite. Des selles de couleur bordeaux sont très évocatrices d'un saignement important provenant de l'iléon terminal. Les selles ayant un aspect « gelée de groseille » évoquent la présence de lésions ischémiques du grêle, comme en cas d'invagination intestinale aiguë ou de volvulus du grêle sur malrotation. En cas de méléna, d'une façon générale, plus les selles sont foncées, plus l'origine du saignement est haute dans le tractus digestif [15.26].

Tableau 15.5. Principales causes d'hémorragies digestives basses selon l'âge.

Nouveau-né (naissance-1 mois)	Nourrisson (1 mois-2 ans)	Jeune enfant (2-5 ans)	Enfant (> 5 ans)
Entérocolite ulcéronécrosante	Fissure anale	Fissure anale	Fissure anale
Volvulus sur malrotation	Colite infectieuse	Colite infectieuse	Colite infectieuse
Rectocolite allergique	Rectocolite allergique	Polype	Polype
Entérocolite sur maladie de Hirschsprung	Invagination intestinale aiguë	Diverticule de Meckel	Purpura rhumatoïde
Maladie hémorragique du nouveau-né	Diverticule de Meckel	Purpura rhumatoïde	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
	Hyperplasie nodulaire lymphoïde	Syndrome hémolytique et urémique	Hyperplasie nodulaire lymphoïde
	Volvulus sur malrotation	Hyperplasie nodulaire lymphoïde	
	Entérocolite sur maladie de Hirschsprung		
	Duplication intestinale		

Symptômes associés à l'HDB

Les principaux symptômes digestifs associés aux causes d'HDB sont indiqués dans le **tableau 15.6**.

Examen clinique

Il doit être complet, sans oublier l'examen de l'anus et du périnée, de la peau et des muqueuses, au risque de méconnaître des causes évidentes d'HDB, et de réaliser des examens complémentaires inutiles. Les signes cliniques associés aux principales causes d'hémorragies digestives basses chez l'enfant sont indiqués dans le **tableau 15.7**.

La fièvre évoque une pathologie infectieuse ou inflammatoire. L'évaluation de la croissance staturopondérale et du développement pubertaire est indispensable : une hypotrophie pondérale, une petite taille ou un retard pubertaire peuvent révéler une pathologie chronique sous-jacente à l'origine d'une HDB, comme une MICI.

Examens complémentaires à visée diagnostique (voir chapitre 25)

Les examens (incluant l'examen clinique) permettant de poser le diagnostic des

principales causes d'HDB sont indiqués dans le **tableau 15.8** [15.26].

Causes spécifiques d'HDB

L'âge au début de l'hémorragie digestive est un paramètre essentiel pour conduire l'enquête étiologique. Certaines causes d'HDB sont observées dans au moins deux tranches d'âge. Un algorithme pour la prise en charge des HDB chez l'enfant est indiqué en **figure 15.3**.

Nouveau-né (de la naissance à 1 mois)

Entéocolite ulcéronécrosante (voir chapitre 23)

C'est le premier diagnostic à éliminer chez un nouveau-né qui présente une HDB. Les enfants atteints d'ECUN ont en moyenne un poids de naissance de 1 500 g et un âge gestationnel de 30 à 32 semaines, mais 10 % des cas d'ECUN s'observent chez des nouveau-nés à terme [15.27]. La rectosigmoïdoscopie est formellement contre-indiquée dans la crainte d'une perforation intestinale iatrogène.

Tableau 15.6 Principaux symptômes digestifs observés selon les causes d'hémorragies digestives basses chez l'enfant.

Quantité de sang	Aspect du saignement	Caractéristiques des selles	Douleurs	Cause(s) de l'hémorragie digestive
Faible	Rouge	Dures	Oui (anorectales)	Fissure anale
Faible à modérée	Rouge	Liquides	Variables (abdominales)	Rectocolite allergique, colite infectieuse, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Faible à modérée	Rouge	Normales, enrobées de sang	Non	Polype
Modérée	Rouge à goudronneux	Normales	Oui (abdominales)	Purpura rhumatoïde
Modérée	Rouge à goudronneux, gelée de groseille	Normales	Oui (abdominales)	Invagination intestinale aiguë, volvulus sur malrotation
Modérée	Rouge à goudronneux	Liquides	Oui (abdominales)	Entéocolite sur maladie de Hirschsprung
Abondante	Rouge à goudronneux	Normales	Non	Diverticule de Meckel, angiodysplasie

Tableau 15.7. Principaux signes cliniques associés aux causes d'hémorragies digestives basses chez l'enfant.

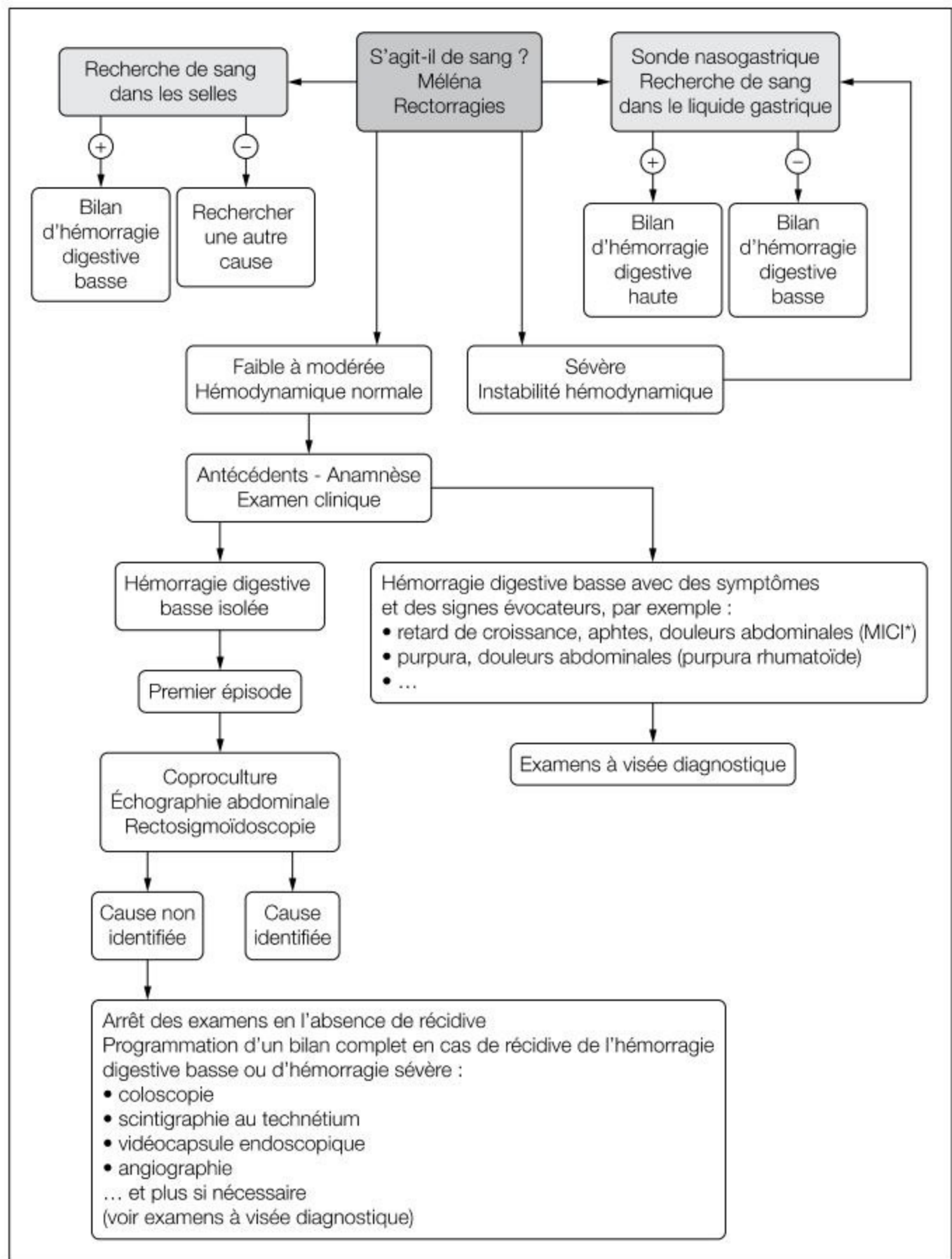
Localisation	Anomalie clinique	Cause(s) de l'hémorragie digestive basse
Abdomen	Hépatosplénomégalie, ascite, circulation collatérale abdominale, tête de méduse	Hypertension portale
	Masse abdominale	Invagination intestinale aiguë, MICI, duplication intestinale
Région péri-anale	Fissure anale	Constipation, maladie de Crohn
	Ulcérations, fistule, abcès	Maladie de Crohn, granulomatose septique, déficit immunitaire
	Hémorroïdes, varices rectales	Hypertension portale, constipation (adolescent)
	Masse rectale au toucher rectal	Polype
Peau et muqueuses	Eczéma	Allergie alimentaire
	Purpura	Purpura rhumatoïde, maladie hémorragique du nouveau-né, syndrome hémolytique et urémique
	Ictère, érythrose palmaire, angiome stellaire	Cirrhose du foie
	Hippocratisme digital	Cirrhose du foie, MICI
	<i>Pyoderma gangrenosum</i>	Rectocolite hémorragique
	Erythème noueux	Maladie de Crohn
	Télangiectasies	Télangiectasies hémorragiques héréditaires
	Tumeur des tissus mous (crâne, mâchoire)	Syndrome de Gardner
	Taches café au lait	Syndrome de Turcot
	Lentigines des lèvres, de la cavité buccale, du visage	Syndrome de Peutz-Jeghers
	Alopécie, onychodystrophie, hyperpigmentation	Syndrome de Cronkhite-Canada
	Hypertrophie mammaire	Maladie de Cowden
	Nodules mous bleutés	<i>Blue rubber bleb nevus syndrome</i>
	Hypertrophie des tissus mous	Syndrome de Klippel-Trénaunay
Œil	Uvéite antérieure	MICI
Articulations	Arthrite(s)	Purpura rhumatoïde, MICI
Croissance	Retard de croissance	MICI, maladie de Hirschsprung
	Très petite taille, cou palmé, hypertélorisme mammaire	Syndrome de Turner

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Tableau 15.8. Examens utiles au diagnostic des principales causes d'hémorragies digestives basses chez l'enfant.

Maladie	Examen
Nouveau-né : naissance à 1 mois	
Entérocolite ulcéronécrosante	Examen clinique, radiographies d'abdomen sans préparation, échographie abdominale
Volvulus sur malrotation	Radiographies d'abdomen sans préparations, échographie abdominale, transit baryté, lavement baryté
Rectocolite allergique	Enquête alimentaire, exclusion des allergènes de l'alimentation, tests cutanés, IgE totales et RAST, rectosigmoïdoscopie (+ biopsies)
Entérocolite sur maladie de Hirschsprung	Lavement baryté, manométrie anorectale, biopsies rectales
Maladie hémorragique du nouveau-né	Bilan de coagulation
Nourrisson : 1 mois-2 ans	
Fissure anale	Examen clinique, anoscopie
Colite infectieuse	Coproculture, recherche de virus et de parasites dans les selles
Invagination intestinale aiguë	Echographie abdominale
Diverticule de Meckel	Scintigraphie au technétium, laparoscopie ou laparotomie exploratrice
Hyperplasie nodulaire lymphoïde	Rectosigmoïdoscopie (+ biopsies)
Duplication intestinale	Echographie abdominale, transit baryté, lavement baryté, tomodensitométrie
Jeune enfant (2-5 ans)	
Polype(s)	Rectosigmoïdoscopie, coloscopie
Purpura rhumatoïde	Examen clinique
Syndrome hémolytique et urémique	NFS (anémie, thrombopénie, schizocytes), recherche d'insuffisance rénale (urée, créatinine)
Enfant (> 5 ans)	
MICI	NFS (anémie, hyperleucocytose, thrombopénie), marqueurs de l'inflammation (VS, CRP), marqueurs sérologiques (ASCA, p-ANCA), calprotectine fécale, échographie abdominale, entéro-IRM, fibroscopie haute et coloscopie (+ biopsies)
Causes vasculaires : • hémorroïdes • angiodysplasie • lésion de Dieulafoy • télangiectasies	Examen clinique, anoscopie Coloscopie, angiographie, vidéocapsule Coloscopie, angiographie Coloscopie
Divers : • colite d'exclusion • ulcération péri-anastomotique jéjunocolique ou iléocolique • cancer • ulcère solitaire du rectum	Rectosigmoïdoscopie (+ biopsies) Lavement baryté, coloscopie (+ biopsies) Coloscopie (+ biopsies) Rectosigmoïdoscopie (+ biopsies)

NFS : numération-formule sanguine ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : C-reactive protéine ; ASCA : anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (évoqueurs de maladie de Crohn) ; p-ANCA : anticorps anticytoplasme périmucléaire des polynucléaires neutrophiles (évoqueurs de rectocolite hémorragique).



*MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Figure 15.3. Algorithme de prise en charge d'une hémorragie digestive basse chez l'enfant.

Volvulus sur malrotation (voir chapitre 16)

Il s'agit d'une urgence chirurgicale avec un tableau clinique dominé par les vomissements bilieux et une occlusion à ventre plat. Le diagnostic est confirmé par l'échographie Doppler abdominale [15.28].

Rectocolite allergique (voir chapitre 3)

La rectocolite allergique est le plus souvent due à une hypersensibilité aux protéines du lait de vache, soit directement par une préparation pour nourrissons, soit indirectement par l'intermédiaire du lait maternel [15.29]. Elle se manifeste par des rectorragies souvent isolées, sans diarrhée ni glaires, sans altération de l'état général ni de la croissance.

Entérocolite de la maladie de Hirschsprung (voir chapitre 23)

Une entérocolite révèle la maladie de Hirschsprung dans 10 à 30 % des cas. Les facteurs de risque de survenue d'une entérocolite sont une histoire familiale de maladie de Hirschsprung, la trisomie 21 et une maladie de Hirschsprung colique totale.

Maladie hémorragique du nouveau-né

Les rectorragies peuvent révéler une maladie hémorragique du nouveau-né, qui débute habituellement entre 2 et 5 jours de vie [15.30]. La diminution du taux de prothrombine est liée à l'absence de prise de vitamine K à la naissance, un traitement maternel par le phénobarbital ou la phénytoïne, ou une malabsorption des graisses non traitée (mucoviscidose).

Parmi les autres causes d'HDB chez le nouveau-né, une infection bactérienne sévère peut conduire à une coagulation intravasculaire disséminée et provoquer une HDB. Les patients avec un trouble spécifique de la coagulation (hémophilie A et B, maladie de Willebrand, purpura thrombopénique idiopathique) sont à risque d'hémorragie digestive. Le plus souvent, il ne s'agit pas d'un saignement spontané du tractus digestif mais d'une pathologie digestive hémorragique sous-jacente. Une œsogastro-gastroduodénite sévère ou un ulcère gastroduodénal peut survenir chez des nouveau-nés dans un contexte de stress maternel et/ou néonatal.

Nourrisson (1 mois à 2 ans)

Fissure anale (voir chapitres 22 et 24)

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'HDB chez l'enfant, quel que soit l'âge. Elle est le plus souvent secondaire à une constipation. Une fissure anale indolore est évocatrice de maladie de Crohn. Quel que soit l'âge de l'enfant, il faut garder à l'esprit qu'une fissure anale peut être due à une maltraitance sexuelle.

Colite infectieuse (voir chapitre 9)

Toute infection entéro-invasive peut compromettre l'intégrité de la muqueuse et provoquer une HDB. De nombreuses bactéries peuvent induire une colite infectieuse : *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Campylobacter jejuni* sp, *Yersinia enterocolitica*, et *Escherichia coli*. *Entamoeba histolytica* est le parasite le plus fréquemment à l'origine d'une colite infectieuse. Si l'examen parasitologique des selles est négatif la recherche du parasite sur des biopsies rectosigmoïdiennes perendoscopiques est justifiée. L'infection à *Yersinia enterocolitica* peut mimer une MICI. La colite pseudomembraneuse due à une infection à *Clostridium difficile* est surtout observée en cours de traitement antibiotique ou dans un délai d'un mois après son arrêt. Elle s'observe surtout au cours des hémopathies, de la mucoviscidose et des poussées de maladie de Crohn. La colite hémorragique à *Klebsiella oxytoca* a été décrite après la prise d'ampicilline, amoxicilline ou de céphalosporines, par voie orale ou parentérale. *Aeromonas hydrophilia* a également été impliquée dans des cas d'HDB. Le *Rotavirus* et le virus de Norwalk peuvent provoquer une diarrhée sanglante d'intensité faible à modérée. L'infection à *Cytomégalo virus* est une cause possible d'HDB, surtout chez l'enfant immunodéprimé (infection par le VIH).

Invagination intestinale aiguë (voir chapitres 10, 12, 16, 18 et 21)

La triade vomissements - douleurs abdominales - selles sanglantes n'est pas toujours présente, surtout avant l'âge de 4 mois [15.31]. En dehors de sa forme idiopathique, la plus fréquente, l'invagination intestinale aiguë (IIA) a de nombreuses causes, localisées dans 80 à 90 % des cas dans la région iléocœcale : polype, diverticule de Meckel, duplication intestinale, tumeur, en particulier lymphome. L'IIA peut également

compliquer le purpura rhumatoïde, la mucoviscidose, la maladie cœliaque et le syndrome de Peutz-Jeghers.

Diverticule de Meckel (voir chapitre 16)

Environ 50 % des diverticules contiennent du tissu hétérotopique, le plus souvent de la muqueuse gastrique. La plupart des diverticules de Meckel sont asymptomatiques. La vidéocapsule endoscopique peut aider à la mise en évidence du diverticule lorsque le bilan scintigraphique est négatif. Il est possible de trouver des zones d'hétérotopie gastrique en dehors d'un diverticule de Meckel sur l'ensemble du tube digestif, de la langue au rectum [15.31].

Hyperplasie nodulaire lymphoïde (voir chapitres 3 et 11)

L'hyperplasie nodulaire lymphoïde du côlon ou de l'iléon terminal est caractérisée par la présence de nombreux nodules jaunâtres qui correspondent à des follicules lymphoïdes augmentés de volume. C'est une découverte fréquente, observée chez 15 à 30 % des enfants de moins de 15 ans à l'occasion d'une coloscopie.

La présence d'une HNL est souvent considérée comme normale chez l'enfant. Elle est aussi observée comme une réponse de nature allergique à des parasites, des champignons et surtout des allergènes alimentaires [15.32]. Une allergie alimentaire doit être évoquée surtout en cas d'ulcérations des follicules qui peuvent provoquer une HDB (fig. 15.4). L'HNL peut être associée à un déficit en IgA avec giardiase et diarrhée chronique et infection par *Giardia lamblia*. Chez l'adulte, l'HNL a été observée au cours de déficit immunitaire ou de lymphome. Chez l'enfant, l'HNL n'est pas associée à des pathologies tumorales. L'HNL disparaît en règle au cours de l'adolescence.

Duplication intestinale (voir chapitre 17)

Les duplications intestinales siègent le plus souvent au niveau du grêle. L'HDB peut être due à la présence de muqueuse gastrique ectopique ou à un syndrome de pullulation microbienne à l'origine d'ulcérations et de nécrose intestinales. Le diagnostic est de plus en plus fréquemment réalisé pendant la grossesse à l'occasion d'une échographie.

Les autres causes d'HDB chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans sont la rectocolite

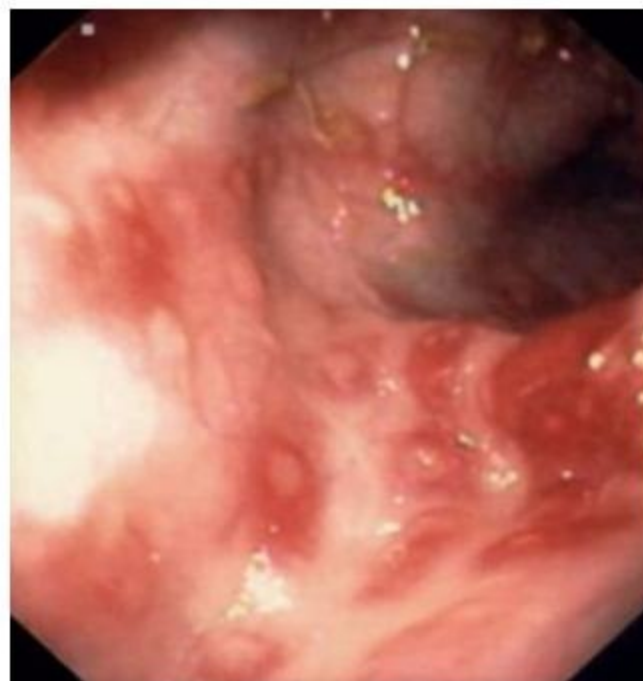


Figure 15.4. Hyperplasie nodulaire lymphoïde du côlon ulcéré (rechercher une allergie alimentaire).

allergique, le volvulus sur malrotation et l'entéocolite de la maladie de Hirschsprung (tab. 15.5).

Enfant de 2 à 5 ans

Polype (voir chapitre 21)

Les polypes juvéniles, hamartomateux, représentent plus de 95 % des polypes digestifs chez l'enfant. La plupart des polypes juvéniles sont solitaires et localisés dans le côlon gauche, et donc accessibles à la rectosigmoïdoscopie [15.33].

Purpura rhumatoïde (voir chapitre 12)

Il s'agit de la vascularite systémique la plus fréquente chez l'enfant. D'autres vascularites peuvent provoquer une HDB mais sont rarement observées chez l'enfant : périartérite noueuse, syndrome de Churg-Strauss et lupus érythémateux aigu disséminé. L'inflammation des vaisseaux provoque ischémie et ulcérations de la muqueuse intestinale, à l'origine d'HDB.

Syndrome hémolytique et urémique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est caractérisé par une anémie hémolytique avec microangiopathie, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Des signes de colite hémorragique aiguë associant douleurs abdominales, fièvre et diarrhée sanglante précèdent la maladie dans environ 50 % des cas. L'HDB est due

à une obstruction des petits vaisseaux et à une ischémie de la muqueuse intestinale. L'infection par *Escherichia coli* O157 : H7, une bactérie productrice de vérotoxine, est la principale cause du SHU. Les complications (IIA, nécrose colique ou iléale, colite hémorragique, perforation colique, péritonite) sont nombreuses et graves, mais rares [15.34]. La microangiopathie peut atteindre le foie (cytolyse et cholestase) et le pancréas (pancréatite). Les manifestations digestives du SHU guérissent habituellement sans séquelles. Le pronostic du SHU dépend de la sévérité de l'atteinte rénale.

Les autres causes d'HDB chez les enfants âgés de 2 à 5 ans sont la fissure anale, la colite infectieuse, le diverticule de Meckel et l'hyperplasie nodulaire lymphoïde (tab. 15.5).

Enfant > 5 ans (voir chapitre 13)

Au cours des MICI, chez l'enfant, les rectorragies et/ou les selles sanglantes sont présentes au diagnostic chez 90 à 95 % des patients atteints de rectocolite hémorragique et 25 % de ceux atteints de maladie de Crohn. Les HDB, dues à une inflammation digestive diffuse, sont rarement de grande abondance au cours des MICI, à l'exception de formes très sévères de RCH.

Les autres causes principales d'HDB chez les enfants âgés de plus de 5 ans sont la fissure anale, la colite infectieuse, les polypes, et le purpura rhumatoïde (tab. 15.1).

Causes rares

De nombreuses causes rares d'HDB ont été rapportées chez l'enfant. Elles peuvent être d'origine vasculaire ou diverse (tab. 15.9).

Anomalies vasculaires

Hémorroïdes et varices coliques (voir chapitre 24)

Les hémorroïdes n'existent pas chez l'enfant, sauf en cas d'hypertension portale. Les varices coliques sont rares (fig. 15.5).

Angiodysplasie

L'angiodysplasie colique est rare chez l'enfant. Les lésions sont planes ou légèrement surélevées en endoscopie, de couleur rouge et d'un diamètre de 2 à 10 mm (fig. 15.6) [15.35]. La plupart des HDB en lien avec une angiodysplasie cèdent spontanément,

Tableau 15.9. Causes rares d'hémorragies digestives basses.

Anomalies vasculaires <ul style="list-style-type: none"> • Hémorroïdes • Varices coliques et rectales • Angiodysplasie • Lésion de Dieulafoy • Télangiectasies • Télangiectasies hémorragiques héréditaires (maladie de Rendu-Osler-Weber) • Angiome • Hamartome • Hémangiome • Hémangio-endothéliome • <i>Blue rubber bleb nevus syndrome</i>
Divers <ul style="list-style-type: none"> • Colite de diversion • Ulcération péri-anastomotique jéuno ou iléocolique • Tumeur • Maladie greffon contre hôte • Ulcère solitaire du rectum • Malakoplakie • Lésions traumatiques du rectum



Figure 15.5. Varice colique.

et le risque de récurrences est de l'ordre de 50 %. Le diagnostic est parfois porté par l'angioscanner.

Lésion de Dieulafoy

La lésion de Dieulafoy est une malformation vasculaire qui touche le plus souvent l'estomac mais peut atteindre le duodénum, l'iléon terminal et le côlon. Elle se manifeste volontiers par une HDB massive et récidivante, et se caractérise sur le plan



Figure 15.6. Angiodysplasie.

anatomopathologique par une perte de substance muqueuse érodant une artériole sous-muqueuse de calibre anormalement large. La lésion de Dieulafoy est exceptionnelle chez l'enfant. Le diagnostic endoscopique est difficile en dehors d'un saignement actif et parfois porté uniquement sur une angiographie [15.36].

Télangiectasies

Les HDB sont inhabituelles avant l'apparition des lésions cutanéomuqueuses dans les télangiectasies hémorragiques héréditaires de transmission autosomique dominante (maladie de Rendu-Osler-Weber). Les épistaxis sont quasi-constantes alors que des HDB sont décrites dans 30 % des cas [15.37]. Des cas de télangiectasies localisées sur le grêle ou le côlon ont été rapportés au cours du syndrome de Turner.

Les maladies du tissu conjonctif, comme le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV (ecchymotique) et le pseudoxanthome élastique sont associés à des HDB liées à une fragilité de l'épithélium vasculaire.

Autres lésions vasculaires

D'autres lésions vasculaires sont possibles, isolées ou associées à des maladies systémiques. Il s'agit d'angiomes, d'hamartomes, d'hémangiomes, d'hémangio-endothéliomes et du *blue rubber bleb nevus syndrome*.

Le *blue rubber bleb nevus syndrome* (BRBNS), ou syndrome de Bean, est caractérisé par des malformations veineuses multifocales, présentes principalement sur la



Figure 15.7. Lésions cutanées du *blue rubber bleb nevus syndrome* ou syndrome de Bean.

peau, dans les tissus mous et le tube digestif (fig. 15.7) [15.38]. Au niveau cutané, les nodules bleutés, mous, ayant la consistance du caoutchouc, prédominant au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, sont pathognomoniques du BRBNS. Il faut éviter les résections chirurgicales. Une guérison a été rapportée chez un enfant de 8 ans traité par sirolimus, un agent anti-angiogénique. Le syndrome de Klippel-Trenaunay est caractérisé par une malformation vasculaire d'un membre, le plus souvent artérioveineuse, qui provoque une hypertrophie du membre atteint et peut s'étendre au petit bassin et au côlon, et provoquer des HDB.

Divers

Colite d'exclusion

Quelle qu'en soit la cause, l'isolement chirurgical de la muqueuse colique du flux normal des selles, par exemple après colostomie, peut provoquer inflammation et ulcérations, à l'origine d'HDB [15.39]. Les causes possibles de ces HDB incluent la pullulation microbienne intestinale, l'utilisation des antibiotiques, la présence de toxines intraluminales et surtout la diminution de la production bactérienne d'acides gras à chaîne courte, qui conduit à des anomalies du métabolisme des colonocytes. Les symptômes associent rectorragies, selles glaireuses, ténésme et douleurs abdominales. Les lésions endoscopiques et histologiques sont souvent identiques à celles observées au cours des MICI. La remise en place du circuit digestif normal est suivie de la disparition de la colite.

Ulcération périlanastomotique jéjuno ou iléocolique

C'est une pathologie spécifiquement pédiatrique qui peut survenir des années après une résection digestive avec anastomose jéjuno ou iléocolique dans la petite enfance. La physiopathologie de l'ulcération n'est pas connue [15.40]. Le traitement médical (cholestyramine, antisécrotoires, anti-acides, sucralfate et antibiotiques) est souvent inefficace. La résection chirurgicale du segment digestif ulcéré est le plus souvent nécessaire.

Tumeurs (voir chapitre 29)

De rares cas de cancer du côlon et du rectum ont été décrits chez l'enfant, avec un pronostic plus grave que chez l'adulte, sans doute en raison du diagnostic tardif [15.41]. La polypose adénomateuse familiale, la polypose juvénile et le syndrome de Peutz-Jeghers sont des facteurs de risque évidents de cancer du côlon et du rectum, de même que la rectocolite hémorragique après 10 ans d'évolution. Des cas de diarrhée sanglante ont été décrits chez des patients porteurs d'ulcérations coliques dues à une histiocytose langhensanienne.

Maladie greffon contre hôte

Cette pathologie est responsable d'HDB abondantes. Le saignement peut être exacerbé par une coagulopathie ou des infections bactériennes ou virales associées. Le diagnostic repose sur la biopsie rectale ou sigmoïdienne [15.42].

Ulcère solitaire du rectum

L'ulcère solitaire du rectum (USR) est rare chez l'enfant. Les symptômes révélateurs incluent efforts prolongés de poussée, ténesme, sensation de défécation incomplète, émission de glaires, douleurs péri-néales, prolapsus rectal et rectorragies, le plus souvent modérées [15.43]. L'USR serait favorisé par des efforts excessifs de poussée au cours desquels l'élévation de la pression intra-abdominale pousse la muqueuse antérieure du rectum à travers le muscle puborectal. La muqueuse rectale est souvent poussée vers le canal anal et ischémisée, avec apparition de congestion, œdème, et ulcérations. La rectoscopie montre habituellement un ulcère superficiel unique, localisé à la partie antérolatérale du rectum, d'un diamètre de

5 mm à 5 cm. Le terme d'USR est impropre car la lésion n'est pas toujours ulcérée ni solitaire. Le diagnostic anatomopathologique d'USR repose sur la mise en évidence d'une muqueuse épaissie et d'une oblitération progressive du chorion de la muqueuse par une prolifération de fibroblastes et de fibres musculaires lisses.

Il n'y a pas de consensus sur le traitement de l'USR. En cas de constipation voire d'encoprésie, le traitement comporte des laxatifs en association avec des techniques de rééducation du plancher pelvien par bio-feedback. Les suppositoires ou les lavements de sulfasalazine, mésalamine ou corticoïdes peuvent contribuer à la guérison de l'USR par leur action anti-inflammatoire. Des injections de toxine botulique dans le sphincter externe de l'anus ont été proposées.

Malakoplakie

La malakoplakie est une maladie granulomateuse grave qui survient surtout dans les voies urinaires. Le tractus digestif en constitue la deuxième localisation. Il y a très peu de cas rapportés chez l'enfant [15.44].

Lésions traumatiques du rectum (voir chapitre 24)

Le prolapsus rectal, le plus souvent dû à une constipation, peut provoquer une HDB. La présence d'un corps étranger intrarectal est exceptionnelle chez l'enfant et doit évoquer une maltraitance sexuelle [15.45].

Références

- [15.1] van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008 ; 22 : 209-24.
- [15.2] Cleveland K, Ahmad N, Bishop P et al. Upper gastrointestinal bleeding in children: an 11-year retrospective endoscopic investigation. *World J Pediatr* 2012 ; 8 : 123-8.
- [15.3] Lazzaroni M, Petrillo M, Tornaghi R et al. Upper GI bleeding in healthy full-term infants: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 89-94.
- [15.4] Lacroix J, Nadeau D, Laberge S et al. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 35-42.
- [15.5] Deerojanawong J, Peongsujarit D, Vivatvakin B et al. Incidence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2009 ; 10 : 91-5.

- [15.6] Freedman SB, Stewart C, Rumantir M *et al.* Predictors of clinically significant upper gastrointestinal hemorrhage among children with hematemesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 737-43.
- [15.7] Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L *et al.* Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 ; 66 : 831-7.
- [15.8] Kalyoncu D, Urganci N, Cetinkaya F. Etiology of upper gastrointestinal bleeding in young children. *Indian J Pediatr* 2009 ; 76 : 899-901.
- [15.9] Merkel C, Zoli M, Siringo S *et al.* Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis : a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2915-20.
- [15.10] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP *et al.* Prevalence, classification and natural history of gastric varices : a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992 ; 16 : 1343-9.
- [15.11] Duché M, Ducot B, Tournay E *et al.* Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1952-60.
- [15.12] Brumbaugh DE, Colson SB, Sandoval JA *et al.* Management of button battery-induced hemorrhage in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 585-9.
- [15.13] Osman D, Djibré M, Da Silva D *et al.* Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. *Ann Intensive Care* 2012 ; 2 : 46.
- [15.14] Lau JY, Leung WK, Wu JCY *et al.* Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1631-40.
- [15.15] Wang CH, Ma MHM, Chou HC *et al.* High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 751-8.
- [15.16] Wells M, Chande N, Adams P *et al.* Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 1267-78.
- [15.17] D'Antiga L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg* 2012 ; 21 : 211-8.
- [15.18] Rivet C, Robles-Medrand C, Dumortier J *et al.* Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 1034-8.
- [15.19] Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974 ; 2 : 394-7.
- [15.20] Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 33-47 ; quiz 1-2.
- [15.21] Gana JC, Valentino PL, Morinville V *et al.* Variation in care for children with esophageal varices: a study of physicians', patients', and families' approaches and attitudes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 751-5.
- [15.22] Shneider BL, Bosch J, de Franchis R *et al.* Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2012 ; 16 : 426-37.
- [15.23] Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A *et al.* Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2010 ; 11 : 124-32.
- [15.24] Pilkington KB, Wagstaff MJD, Greenwood JE. Prevention of gastrointestinal bleeding due to stress ulceration: a review of current literature. *Anaesth Intensive Care* 2012 ; 40 : 253-9.
- [15.25] Silber G. Lower gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev* 1990 ; 12 : 85-93.
- [15.26] Leung A, Wong AL. Lower gastrointestinal bleeding in children. *Pediatr Emerg Care* 2002 ; 18 : 319-23.
- [15.27] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 255-64.
- [15.28] Lampl B, Levin TL, Berdon WE *et al.* Malrotation and midgut volvulus: a historical review and current controversies in diagnosis and management. *Pediatr Radiol* 2009 ; 39 : 359-66.
- [15.29] Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical protocol #24 : Allergic proctocolitis in the exclusively breastfed infant. *Breastfeeding Med* 2011 ; 6 : 435-40.
- [15.30] Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009 ; 23 : 49-59.
- [15.31] Pepper VK, Stanfill AB, Pearl RH. Diagnosis and management of pediatric appendicitis, intussusception, and Meckel diverticulum. *Surg Clin North Am* 2012 ; 92 : 505-26.
- [15.32] Iacono G, Ravelli A, Di Prima L *et al.* Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 361-6.
- [15.33] Thakkar K, Fishman DS, Gilger MA. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012 ; 24 : 632-7.

-
-
-
- [15.34] de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V *et al.* Gastrointestinal complications of post-diarrheal haemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 2007 ; 17 : 328-34.
- [15.35] Chuang FJ, Lin JS, Yeung CY *et al.* Intestinal angiodysplasia : an uncommon cause of gastrointestinal bleeding in children. *Pediatr Neonatol* 2011 ; 52 : 214-8.
- [15.36] Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010 ; 92 : 548-54.
- [15.37] Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003 ; 79 : 18-24.
- [15.38] Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M *et al.* Blue rubber bleb nevus syndrome : successful treatment with sirolimus. *Pediatrics* 2012 ; 129 : e1080-4.
- [15.39] Kiely EM, Ajayi NA, Wheeler RA *et al.* Diversion proctocolitis : response to treatment with short-chain fatty acids. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36 : 1514-7.
- [15.40] Weersma RK, Limburg AJ, Karrenbled K *et al.* Iron deficiency anaemia 10 years after intestinal resection in infancy. *Gut* 2007 ; 56 : 463.
- [15.41] Kravarusic D, Feigin E, Dlugy E *et al.* Colorectal carcinoma in childhood: a retrospective multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 209-11.
- [15.42] Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H *et al.* Diagnostic endoscopy in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 379-85.
- [15.43] Martin de Carpi J, Vilar P, Varea V. Solitary rectal ulcer syndrome in childhood: a rare, benign, and probably misdiagnosed cause of rectal bleeding. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 : 534-9.
- [15.44] Sekaran A, Dubale N, Lakhtakia Y *et al.* Malakoplakia: an unusual cause of lower GI bleeding in a child. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 443-5.
- [15.45] Modelli ME, Galvao MF, Pratesi R. Child sexual abuse. *Forensic Sci Int* 2012 ; 217 : 1-4.

Urgences chirurgicales : appendicite, invagination, diverticule de Meckel, mésentère commun

Arnaud Bonnard

Points essentiels

- La prise en charge des pathologies chirurgicales les plus courantes chez l'enfant a bénéficié des progrès à la fois de l'imagerie et de la chirurgie.
- Même si le diagnostic d'appendicite aiguë est avant tout clinique et repose sur un faisceau d'arguments obtenus à l'interrogatoire et à l'examen clinique, l'échographie, et dans de rares cas le scanner, sont une aide. Le traitement médical des formes compliquées que représentent l'abcès et le plastron appendiculaires permet de réduire les complications postopératoires et les durées d'hospitalisation. La chirurgie mini-invasive est devenue le « gold standard ». Enfin, l'étude précise de l'écologie bactérienne dans les appendicites communautaires permet l'utilisation d'une antibiothérapie plus ciblée et plus efficace, notamment en cas de complications postopératoires.
- L'invagination intestinale aiguë, quand elle justifie d'une intervention chirurgicale, a elle aussi bénéficié de la chirurgie mini-invasive permettant un retour rapide à domicile.
- Le diagnostic de volvulus du grêle repose avant tout sur l'échographie, aidé, si besoin, par l'opacification du cadre duodénal.
- Le diverticule de Meckel se révèle typiquement sur le mode aigu par des rectorragies de sang rouge. Un tableau

occlusif peut cependant dominer le tableau par volvulus sur une bride omphalomésentérique.

Appendicite

Appendicite aiguë simple

Interrogatoire

La douleur a commencé 24-48 heures auparavant, volontiers initialement péri-ombilicale, puis se localisant secondairement en fosse iliaque droite. L'enfant vomit, alimentaire en général, ou présente des nausées. Les yeux sont parfois creusés, les traits tirés. L'enfant n'a pas faim.

Examen clinique

La température ne dépasse pas 38 °C, plus élevée c'est une appendicite compliquée, ou ce n'est pas l'appendicite. Chez un enfant déshabillé, en commençant l'examen par la fosse iliaque gauche (FIG), puis en palpant petit à petit la fosse iliaque droite (FID), il existe une défense en FID. De même, il peut exister une douleur en FID à la décompression de la FIG. La percussion est souvent douloureuse traduisant l'irritation péritonéale. Ces signes suffisent à poser le diagnostic d'appendicite aiguë.

Il existe quelques cas particuliers selon la localisation de l'appendice :

- pelvienne : la douleur est souvent plus basse située, parfois suspubienne. Surtout, à l'interrogatoire, il y a des signes fonctionnels

urinaires, à type de brûlure mictionnelle et pollakiurie. Dans cette forme, il est souvent facile de poser le diagnostic d'infection urinaire fébrile, d'autant plus que l'inflammation et l'infection de l'appendice peuvent donner une leucocyturie par contiguïté. C'est la présence d'une défense à l'examen clinique et des fosses lombaires libres qui redresseront le diagnostic ;

- sous-hépatique : la douleur et la défense se situent au niveau de l'hypocondre droit. Il n'y a pas d'ictère. L'échographie redresse souvent le diagnostic en montrant une vésicule normale, des voies biliaires fines et un appendice sous-hépatique ;
- rétrocaecale : la douleur est postérieure, allant presque au niveau de la fosse lombaire droite (mais la bandelette urinaire est négative). En mettant l'enfant en décubitus latéral gauche, le caecum tombe devant et déroule sa face postérieure, ce qui permet de révéler une défense ;
- appendicite aiguë à gauche : exceptionnelle, elle est révélatrice d'une anomalie de rotation avec une position en mésentère commun complet (*voir infra*). Le plus souvent, le diagnostic n'est pas fait, bien qu'il existe une véritable défense en FIG. L'imagerie sera d'une grande aide.

L'enfant doit alors être adressée au centre hospitalier pédiatrique le plus proche. En cas d'appendicite simple, non perforée, l'intervention se déroule le plus souvent sous cœlioscopie. L'enfant reçoit un flash d'antibiotique peropératoire et peut théoriquement sortir dès le lendemain de l'intervention.

Appendicite aiguë compliquée

L'appendicite se complique de perforation. La perforation peut être contenue par l'épiploon et les tissus environnants, le grêle terminal notamment, et former un abcès ou un plastron appendiculaire (masse inflammatoire non abcédée). Cet abcès peut secondairement se rompre en péritoine libre. Dans ce cas, le syndrome occlusif est franc, avec vomissements et ballonnement abdominal.

L'appendice peut également se perforer en péritoine libre d'emblée avec une péritonite, initialement localisée à droite, puis pouvant rapidement diffuser aux quatre quadrants.

La prescription d'anti-inflammatoires ou d'antibiotiques, en cas d'erreur diagnostique, favorise l'évolution vers l'abcès ou le plastron appendiculaire.

Dans les deux cas, la douleur évolue depuis plus de 4-5 jours. L'altération de l'état général est marquée, la fièvre est élevée, à 39-40 °C, avec frissons, parfois témoignant d'un état septique important. L'enfant apparaît souvent déshydraté.

Abcès et plastron appendiculaire

L'examen retrouve souvent une masse palpable au niveau de la FID avec une défense. Il faut adresser l'enfant aux urgences rapidement. Le traitement optera vers une chirurgie d'emblée, ou vers un traitement par antibiotique actif sur les germes anaérobies et les bacilles gram négatif, avant tout. En cas d'inefficacité, l'antibiothérapie sera élargie pour être active sur le pyocyanique et l'*Enterococcus faecalis* [16.1]. Une appendicectomie différée sera réalisée entre 6 et 8^{es} semaines en hospitalisation de jour, après vérification échographique de la disparition du plastron.

Péritonite appendiculaire

L'examen montre une défense généralisée aux quatre quadrants, ou « ventre de bois ». Le ventre ne respire pas et est figé. Parfois la respiration est haletante, avec un temps inspiratoire court tant la contraction abdominale et la douleur sont importantes.

C'est dans ce cas que l'évolution vers un choc septique est possible, avec un risque de décès.

Appendicite chez l'enfant de moins de 5 ans

L'appendicite aiguë à cet âge ne se présente pas comme un tableau typique en raison d'un retard diagnostique fréquent. De ce fait, l'appendicite est souvent diagnostiquée au stade de complications, soit sous la forme d'une péritonite appendiculaire, soit sous la forme d'un abcès ou plastron appendiculaire. Les raisons du retard diagnostique à cet âge sont :

- une fièvre élevée, souvent à 39-40 °C, non typique d'une appendicite aiguë telle qu'on la rencontre chez l'enfant plus âgé ;
- la grande fréquence de la diarrhée associée, qui est, en fait, dans ce tableau, un signe d'irritation péritonéale ;
- les vomissements fréquents, réalisant le tableau d'une occlusion fébrile.

Devant l'association vomissements, diarrhée et fièvre élevée, une gastroentérite est souvent le premier diagnostic évoqué.

Interrogatoire

L'enfant s'est souvent plaint de douleurs abdominales situées au niveau de l'ombilic. Elles se localisent secondairement au niveau de la fosse iliaque droite. Il s'y associe volontiers des vomissements, au début alimentaires, puis s'ils perdurent avec une intolérance alimentaire complète, ils deviennent bilieux.

Examen clinique

L'inspection montre souvent à cet âge une altération de l'état général, des yeux cernés, des traits tirés. La fièvre est souvent élevée à 39-40 °C. La palpation révèle le plus souvent, soit une défense diffuse aux quatre quadrants, signant la péritonite appendiculaire, soit une masse douloureuse avec une défense en regard de la fosse iliaque droite. Toute masse fébrile palpable en fosse iliaque droite à cet âge doit faire diagnostiquer en premier lieu une appendicite aiguë compliquée d'un abcès appendiculaire. Le TR dans ce contexte est inutile, car toujours douloureux quel que soit le contexte. La diarrhée peut parfois être au premier plan. La notion de glaires et de sang dans les selles orientera faussement vers une gastroentérite invasive.

En cas de suspicion d'appendicite, il faut adresser l'enfant à l'hôpital pédiatrique le plus proche. Il est rare, si le tableau est complet, qu'une imagerie soit demandée pour confirmer le diagnostic. Le plus important est de mettre l'enfant en condition avant la chirurgie, sans perdre de temps. C'est en effet une urgence chirurgicale, car il n'est pas rare chez l'enfant que se développe un état septique sévère au cours d'une péritonite appendiculaire.

En cas de péritonite diffuse, l'enfant est opéré le plus souvent sous cœlioscopie, et la durée du traitement antibiotique postopératoire est d'environ 10 jours. En cas d'abcès appendiculaire, compte tenu de la morbidité postopératoire à type d'abcès profond intrapéritonéal résiduel (environ 20 %), la tendance actuelle est de traiter en première intention par antibiothérapie systémique, puis de réaliser une appendicectomie différée à froid 6-8 semaines après (*voir supra*).

Traitement

Appendicite simple

Le traitement est chirurgical. Un flash d'antibiotique est nécessaire pendant l'intervention, et si l'enfant va bien, il peut ressortir

le lendemain. L'évolution progressive vers une appendicectomie en ambulatoire est imminente en France, puisqu'il a été démontré sa faisabilité [16.2].

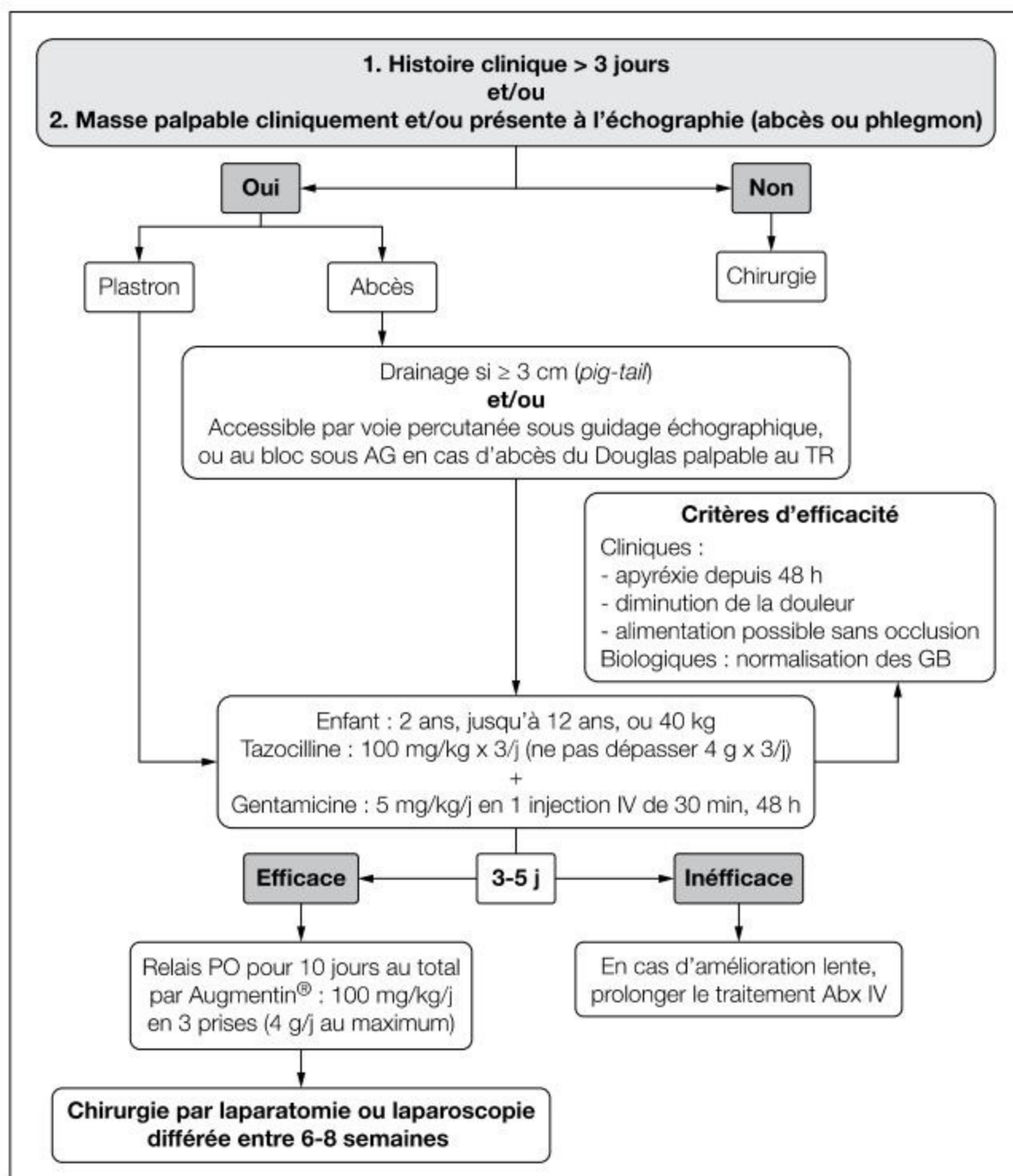
Appendicite compliquée

En cas de péritonite, l'enfant est opéré, le plus souvent sous cœlioscopie. Il n'est plus nécessaire de réaliser de façon systématique des prélèvements bactériologiques peropératoires du liquide péritonéal. Les germes en cause sont le plus souvent l'*E. coli*, le streptocoque D, le pyocyanique et les anaérobies. L'antibiothérapie de première intention utilise l'amoxicilline et l'acide clavulanique (Augmentin®), à la dose de 150 mg/kg/j et un aminoside jusqu'à apyrexie complète. Le traitement est donné en intraveineux pendant 5 jours puis si l'enfant va bien, il peut ressortir sous amoxicilline-acide clavulanique pour une durée totale de 10 jours.

En cas de plastron ou abcès appendiculaire, le traitement de première intention peut être médical (*fig. 16.1*). Il a permis de diminuer le taux d'abcès profond postopératoire de 20 à 1 % (données personnelles). Tous les patients se présentant avec une douleur abdominale évoluant depuis plus de 3 jours, et/ou une masse palpable, sont éligibles pour ce type de prise en charge [16.3]. L'impact de cette prise en charge, au niveau familial en termes de ressenti et de stress, comparé à une chirurgie immédiate a été étudié et semble montrer un avantage en faveur de l'appendicectomie différée [16.4].

Invagination intestinale aiguë

Il s'agit d'une pathologie chirurgicale fréquente jusqu'à l'âge de 12 mois (incidence : 2-4 pour mille enfants nés vivants), et concerne principalement les enfants entre 2 mois et 2 ans, chez qui on ne retrouve habituellement pas de cause. À l'inverse, plus l'invagination intestinale survient à un âge avancé, plus il faut en rechercher une étiologie (diverticule de Meckel, duplication digestive, tumeur). Elle est le plus souvent iléocœcolique, mais peut parfois être iléo-iléale (*voir infra*). C'est une affection potentiellement grave, qui peut se compliquer de nécrose intestinale et de décès de l'enfant par choc septique.



TR : toucher rectal ; GB : globule blancs.

Figure 16.1. Proposition de prise en charge devant un plastron ou abcès appendiculaire (d'après [16.1]).

Interrogatoire

L'interrogatoire est d'une importance toute particulière. En effet, les parents rapportent l'histoire d'un enfant, sans antécédent, sans altération de l'état général, qui présente des douleurs abdominales paroxystiques durant 1 à 2 minutes, toutes les 10 à 15 minutes. Ces douleurs paroxystiques s'accompagnent souvent d'une pâleur remarquée par les parents. En dehors de ces crises, l'enfant se comporte tout à fait normalement. Des vomissements peuvent être présents.

Parfois des traces de sang sont mises en évidence dans les selles, sans toutefois qu'elles aient obligatoirement un caractère péjoratif. Enfin, on s'attachera à rechercher une fièvre, qui est un signe de complication.

Examen clinique

À l'inspection, une voussure est parfois visible à l'inspection de l'abdomen. Celle-ci se situe le plus souvent au niveau de l'hypocondre droit. Elle peut toutefois se situer au niveau de l'hypocondre gauche, voire en fosse

iliaque gauche. Pris tôt, il est rare d'avoir des signes de complication, et l'abdomen à l'inspection apparaît normal, respirant bien.

L'enfant dans les bras des parents se laisse souvent examiner en dehors des crises douloureuses. On peut alors palper une masse au niveau de l'hypocondre droit, trahissant la présence du boudin d'invagination.

En cas de complications à type de nécrose digestive, le tableau est plus bruyant avec une altération de l'état général, une fièvre souvent élevée à 39-40 °C. L'abdomen respire peu, et il existe une défense généralisée. La présence d'une masse palpable permet d'orienter le diagnostic vers une invagination intestinale. Il s'agit alors d'une urgence chirurgicale et l'enfant doit être adressé en transport médicalisé à l'hôpital pédiatrique le plus proche.

En l'absence de complication, l'enfant sera hospitalisé. L'échographie confirme le diagnostic, et le lavement baryté ou à l'air permet dans la plupart des cas de réduire le boudin d'invagination. Les suites sont le plus souvent simples, et l'enfant est autorisé à s'alimenter dès la 6^e heure après réduction de l'invagination. Il sera surveillé en hospitalisation environ 24 heures. En l'absence de réduction, une intervention chirurgicale est nécessaire pour réaliser une réduction manuelle, le plus souvent sous cœlioscopie. L'appendicectomie n'est alors plus systématiquement réalisée [16.5]. La sortie est autorisée le lendemain. Une récurrence de ces invaginations se voit dans environ 10 % des cas dans les 24 heures suivant le premier épisode.

Le risque d'échec de réduction de l'invagination par le lavement est d'autant plus important qu'il existe une cause secondaire à cette invagination. Les causes secondaires les plus fréquemment rencontrées sont citées ci-après.

Diverticule de Meckel

Si le mode de révélation le plus fréquent du diverticule de Meckel est l'hémorragie digestive (*voir infra*), il peut aussi se compliquer d'invagination intestinale aiguë. En dehors de sa non-réductibilité au lavement baryté, il n'y a aucune particularité du tableau clinique.

Duplication digestive (voir chapitre 17)

Il s'agit d'un petit kyste, le plus souvent situé au niveau de l'iléon terminal ou du carrefour iléocœcal sur le bord mésentérique du tube digestif.

Tumeurs

Il peut s'agir de tumeurs bénignes (polype) ou maligne (lymphome). Le tableau est plus volontiers celui d'une invagination intestinale à répétition. Les polypes pouvant se situer sur toute la longueur du tube digestif, les invaginations peuvent être iléo-iléale, jéuno-iléale, ou iléocœcolique (*voir chapitre 21*).

Purpura rhumatoïde

Outre les complications digestives classiques, que sont les hématomes de la paroi digestive, les perforations et les hémorragies digestives, le purpura rhumatoïde peut se compliquer également d'une invagination intestinale aiguë (*voir chapitre 12*). Elle est le plus souvent iléo-iléale et nécessite rarement un traitement chirurgical. L'échographie objective le boudin d'invagination et parfois un épaississement de la paroi intestinale, particulièrement évocateur, dans un contexte de purpura cutané, de douleurs articulaires et éventuellement d'une hématurie. Ce n'est qu'en l'absence de régression de l'invagination et la persistance du syndrome occlusif, qu'une intervention chirurgicale sera proposée. Tout enfant suspect d'invagination intestinale aiguë doit être examiné déshabillé à la recherche soigneuse d'une éruption purpurique.

Cas particulier des invaginations en contexte viral

On retrouve souvent un contexte de virose chez les enfants venant consulter pour douleurs abdominales et chez qui il a été diagnostiqué une invagination. La particularité de ces invaginations survenant dans ce contexte est qu'elles sont le plus souvent iléo-iléales, mobiles, régressant spontanément. L'échographie permet le diagnostic et la confirmation du caractère iléo-iléale de cette invagination. L'évolution se fait vers la régression spontanée de cette invagination. Aucun traitement ni hospitalisation ne sont alors nécessaires.

Cas particuliers des invaginations à répétition

Si des récurrences surviennent, il faudra suspecter une des causes évoquées plus haut et il est admis qu'à partir du 3^e épisode on propose une exploration cœlioscopique [16.6].

Volvulus sur malrotation

Le motif principal de consultation ou d'hospitalisation n'est pas la douleur abdominale, mais des vomissements qui sont d'emblée bilieux.

Au cours de l'embryogenèse, l'intestin réalise quatre rotations à 90°. La première rotation s'effectue dans le plan sagittal, les trois autres s'effectuent dans le plan frontal. L'arrêt de la rotation à 180° place le cæcum en position préduodénale avec un pied du mésentère étroit. C'est une situation à risque de volvulus. L'occlusion est haute puisque le volvulus se fait autour de l'axe mésentérique avec une occlusion au niveau du duodénum. En cas de volvulus serré, il existe un risque d'ischémie mésentérique avec une nécrose complète de l'intestin grêle.

On retrouve souvent à l'anamnèse des difficultés alimentaires chez des nourrissons qui ont toujours eu tendance à vomir ou à présenter des régurgitations fréquentes. Le transit est le plus souvent conservé. L'apparition de sang dans les selles peut-être dans ce contexte un signe de gravité.

Plusieurs tableaux cliniques peuvent être révélateurs. Le plus souvent, il s'agit d'une occlusion haute avec un ventre plat. L'enfant vomit bilieux, ne présente pas de ballonnement abdominal, tout au plus une petite voussure épigastrique correspondant à la dilatation gastrique. Les orifices herniaires sont libres. L'état général est le plus souvent conservé. Il n'y a pas de fièvre. Tout enfant vomissant bilieux doit être adressé en urgence à l'hôpital pédiatrique le plus proche. L'autre tableau clinique possible est celui d'un volvulus compliqué de nécrose digestive. Il s'agit alors d'un enfant qui vomit bilieux, qui présente un ballonnement abdominal avec un ventre sensible dans son ensemble, témoignant de la pullulation bactérienne et de la nécrose digestive sous-jacente. L'état général est très altéré, l'hémodynamique est précaire. L'arrêt cardiorespiratoire est parfois le mode de révélation.

Dans tous les cas il s'agit d'une urgence chirurgicale. Un transport médicalisé doit être organisé pour un transfert à l'hôpital pédiatrique.

Le diagnostic est confirmé par une échographie qui montre le plus souvent une inversion des vaisseaux mésentériques, avec une artère mésentérique, qui passe en avant de la veine, et un signe de volvulus typique appelé

le *whirlpool sign*, traduisant la rotation de la racine du mésentère. En cas de doute, une opacification du cadre duodénal montre un arrêt du transit au niveau du duodénum et éventuellement les tours de spire.

L'intervention chirurgicale consiste à dévolvuler la racine du mésentère, et mettre à plat l'ensemble de l'intestin en le positionnant comme s'il n'avait jamais tourné au cours de l'embryogenèse. L'ensemble du côlon est ainsi placé dans le flanc gauche, et une appendicectomie est réalisée, alors que l'ensemble de l'intestin grêle est placé dans le flanc droit (position de mésentère commun complet à 90°, une seule rotation dans le plan sagittal). En cas de chirurgie tardive, il existe un risque de nécrose du grêle entraînant le décès de l'enfant par sepsis grave, en cas de nécrose étendue ou pouvant être responsable de grêle court par résection étendue de la nécrose. Il faut enfin connaître une forme clinique particulière liée à un volvulus chronique, non serré, alors responsable d'une entéropathie exsudative. Les vomissements ne sont pas au premier plan, les douleurs abdominales chroniques et l'épanchement intra-abdominal dominant le tableau. Il faut savoir y penser en l'absence d'autres étiologies retrouvées [16.7].

Diverticule de Meckel

Il s'agit du reliquat embryonnaire de la communication du tube digestif avec la vésicule vitelline. Sa régression est le plus souvent totale, mais si elle est partielle, elle prend la forme d'un diverticule persistant sur l'iléon, à environ 60 cm de la valvule iléocæcale (fig. 16.2), ou celle d'une bride omphalomésentérique, ou enfin la forme d'un canal ouvert à l'ombilic (canal omphalomésentérique). Il est le siège d'une hétérotopie muqueuse qui peut être gastrique et responsable de saignement par ulcération [16.8], ou même d'une hétérotopie pancréatique.

Le diverticule de Meckel peut se révéler par deux tableaux principaux :

- l'hémorragie digestive basse (voir chapitre 15) : des rectorragies de sang rouge avec une déglobulisation importante et parfois des signes de choc hémorragiques, amènent l'enfant à l'hôpital. Il n'y a, finalement, presque pas d'autre diagnostic à évoquer. L'hétérotopie gastrique au niveau de la muqueuse du diverticule en est responsable. Il faudra réanimer l'enfant et



Figure 16.2. Diverticule de Meckel sur le bord antimésentérique de l'iléon (flèche).

réaliser dans l'ordre une endoscopie haute, afin d'éliminer une pathologie ulcéreuse ou une rare rupture de varice œsophagienne (notamment en cas d'antécédents de cathéter veineux ombilical à l'origine d'un cavercome porte). Une coloscopie sera ensuite réalisée afin d'éliminer un polype, mais bien souvent peu contributive en l'absence de préparation. Si ces examens sont négatifs, on proposera alors une cœlioscopie exploratrice pour affirmer le diagnostic et réaliser la résection de ce diverticule [16.9]. La scintigraphie au technétium peut aider si elle est positive (fixation du technétium au niveau hétérotopie gastrique), en montrant une fixation au niveau du grêle. Si elle est négative, elle n'élimine par le diagnostic, avec une sensibilité rapportée de 84 %, mais une spécificité faible de 22 % [16.10]. Parfois, le diagnostic peut être suspecté devant une anémie ferriprive secondaire à un saignement chronique, mais il est finalement rare de faire le diagnostic de Meckel devant ce tableau. La répétition de la scintigraphie au technétium peut s'avérer utile [16.11] ;

- l'occlusion digestive [16.12] : il s'agit d'un tableau d'occlusion du grêle chez un enfant sans antécédents chirurgicaux. L'occlusion est causée par un volvulus segmentaire du grêle autour de la bride omphalomésentérique (fig. 16.3). Il n'y a, également dans ce cas, pas d'autres diagnostics à évoquer. La radiographie d'abdomen sans préparation confirme le diagnostic et l'enfant sera opéré sous cœlioscopie. La section de la bride suivie de la résection du diverticule sera réalisée.



Figure 16.3. Radiographie d'abdomen sans préparation montrant une occlusion du grêle avec niveau hydroaérique chez un nouveau-né sans antécédents chirurgicaux.

À côté de ces deux tableaux les plus fréquents, le diverticule peut s'infecter, responsable d'une diverticulite qui mime alors un tableau d'appendicite aiguë avec fièvre, douleur abdominale et défense à la palpation abdominale. Le plus souvent le diagnostic est réalisé à l'intervention, devant un appendice sain, et la découverte de la diverticulite lors de l'exploration du grêle à la recherche d'une cause à ce tableau chirurgical.

Conclusion

Même si l'arsenal diagnostique a peu évolué, en dehors des progrès de l'échographie, les prises en charge se sont modifiées avec le recours quasi systématique à la cœlioscopie. Pour l'appendicite, l'appendicectomie différée chez les enfants se présentant initialement avec un plastron ou un abcès, est un progrès certain. La question de réaliser, ou non, dans ces cas l'appendicectomie reste encore débattue, en l'absence d'étude prospective sur le long terme évaluant les possibilités de récurrence à distance. La chirurgie mini-invasive réduit les durées d'hospitalisation et permet un retour à une activité normale rapidement avec un bénéfice esthétique évident.

Références

- [16.1] Parmentier B, Berrebi D, Peycelon M *et al.* Failure of First-Line Antibiotics in Nonoperative Management of Appendiceal Mass, toward a Second-Line Instead of Surgery ? *Eur J Ped Surg* 2015 ; 19.
- [16.2] Alkhoury F, Malvezzi L, Knight CG *et al.* Routine same-day discharge after acute or interval appendectomy in children: a prospective study. *Arch Surg* 2012 ; 147 : 443-6.
- [16.3] Emil S, Duong S. Antibiotic therapy and interval appendectomy for perforated appendicitis in children: a selective approach. *Am Surg* 2007 ; 73 : 917-22.
- [16.4] Dennett KV, Tracy S, Zurakowski D *et al.* Impact on family of management strategies for perforated appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2012 ; 47 : 1900-6.
- [16.5] Bonnard A, Demarche M, Dimitriu C *et al.* Indications for laparoscopy in the management of intussusception: A multicenter retrospective study conducted by the French Study Group for Pediatric Laparoscopy (GECL). *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 1249-53.
- [16.6] Hsu WL, Lee HC, Yeung CY *et al.* Recurrent Intussusception: When Should Surgical Intervention be Performed? *Pediatr Neonatol* 2012 ; 53 : 300-3.
- [16.7] Zellos A, Zarganis D, Ypsiladis S *et al.* Malrotation of the intestine and chronic volvulus as a cause of protein-losing enteropathy in infancy. *Pediatrics* 2012 ; 129 : e515-8.
- [16.8] Li SH, Wu GY, Lin XD *et al.* Lower gastrointestinal tract bleeding caused by dieulafoy-like lesion synchronous meckel diverticulum: A rare case report. *World J Clin Cases* 2015 ; 3 : 970-2.
- [16.9] Ruscher KA, Fisher JN, Hughes CD *et al.* National trends in the surgical management of Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 2011 ; 46 : 893-6.
- [16.10] Al Janabi M, Samuel M, Kahlenberg A *et al.* Symptomatic paediatric Meckel's diverticulum: stratified diagnostic indicators and accuracy of Meckel's scan. *Nucl Med Commun* 2014 ; 35 : 1162-6.
- [16.11] Vali R, Daneman A, McQuattie S *et al.* The value of repeat scintigraphy in patients with a high clinical suspicion for Meckel diverticulum after a negative or equivocal first Meckel scan. *Pediatr Radiol* 2015 ; 45 : 1506-14.
- [16.12] Kunitsu T, Koshida S, Tanaka K *et al.* Neonatal Meckel diverticulum: Obstruction due to a short mesodiverticular band. *Pediatr Int* 2015 ; 57 : 1007-9.

Anomalies congénitales de l'intestin et de la paroi abdominale

Frédéric Auber, Rony Sfeir

Points essentiels

- Les anomalies congénitales de l'intestin sont des malformations rares. Le diagnostic prénatal en a modifié le pronostic et la prise en charge à la naissance.
- L'atrésie duodénale, le plus souvent diagnostiquée en prénatal, est associée à la trisomie 21 dans 20 à 40 % des cas. Un bilan morphologique complet est nécessaire en prénatal, car les malformations associées sont fréquentes. Sous réserve de la présence d'une anomalie chromosomique ou d'un syndrome polymalformatif, le pronostic à long terme est bon.
- Le diagnostic des atrésies de l'intestin grêle est souvent fait en prénatal, mais certaines atrésies ne deviennent visibles qu'au 3^e trimestre de grossesse et peuvent échapper aux échographies systématiques. L'examen clinique peut être normal à la naissance, le diagnostic pouvant être retardé du fait de l'apparition progressive des symptômes de l'occlusion. Le pronostic des atrésies du grêle réside dans la longueur d'intestin grêle restant. La chirurgie doit limiter les exérèses intestinales en cas de grêle court. Le rétablissement de la continuité digestive n'étant pas toujours possible à la naissance, une iléostomie ou une colostomie transitoire peut être nécessaire.
- En cas de duplication intestinale, les nouveau-nés sont souvent asymp-

ooo

tomatiques à la naissance. Une chirurgie d'exérèse dans la première année de vie permet de réduire le risque de complications.

→ Le laparoschisis et l'omphalocèle sont le plus souvent dépistés durant la grossesse par échographie fœtale. Il est recommandé d'organiser l'accouchement dans un centre de niveau III.

→ Le laparoschisis est une malformation le plus souvent sporadique. Les malformations associées extra-digestives sont rares, de même que les anomalies chromosomiques. Des accidents aigus peuvent survenir : volvulus ou strangulation des anses dans le défaut, aboutissant à une atrésie intestinale, voire à la nécrose complète du grêle éviscéré. Ces situations sont rares mais peuvent aboutir à une mort fœtale *in utero* ou à une situation de grêle court. En dehors de ces situations, la majorité des enfants avec un laparoschisis ont une évolution à long terme favorable.

→ En cas d'omphalocèle, l'orifice peut être de petite taille, ou bien très large, et de nombreux viscères peuvent s'extérioriser, en particulier le foie. Les anomalies chromosomiques et les malformations associées sont fréquentes. L'omphalocèle peut être associée au syndrome de Wiedemann-Beckwith. Le pronostic à long terme dépend essentiellement des malformations associées.

Anomalies congénitales de l'intestin

Atrésie duodénale

L'atrésie duodénale est une malformation congénitale de survenue précoce, qui peut être associée à des anomalies des voies biliaires extrinsèques et du pancréas [17.1]. Son incidence est de 1 pour 5 000 à 10 000 naissances.

Diagnostic

Prénatal

Le diagnostic prénatal est souvent fait dès le 2^e trimestre de gestation. En l'absence de signe directement lié à l'atrésie duodénale, c'est la dilatation d'amont du duodénum, du pylore et de l'estomac qui est responsable de l'image typique en double bulle, visible

en échographie (fig. 17.1a). Un hydramnios y est constamment associé en cas d'atrésie complète. Il convient de proposer à la femme enceinte la réalisation d'une amniocentèse car une trisomie 21 peut être associée dans 20 à 40 % des cas. Dans 1 cas sur 2, l'atrésie duodénale est associée à d'autres malformations digestives (atrésie de l'œsophage, malrotation intestinale), cardiaques ou squelettiques. L'accouchement dans un centre de niveau III est recommandé pour éviter aux parents d'être séparés de leur nouveau-né, l'intervention chirurgicale étant faite durant les premiers jours de vie.

Post-natal

L'atrésie duodénale est responsable d'une occlusion haute à ventre plat. Les vomissements, bilieux le plus souvent, sont précoces et peuvent survenir dès les premières heures de vie, voire avant la première alimentation.

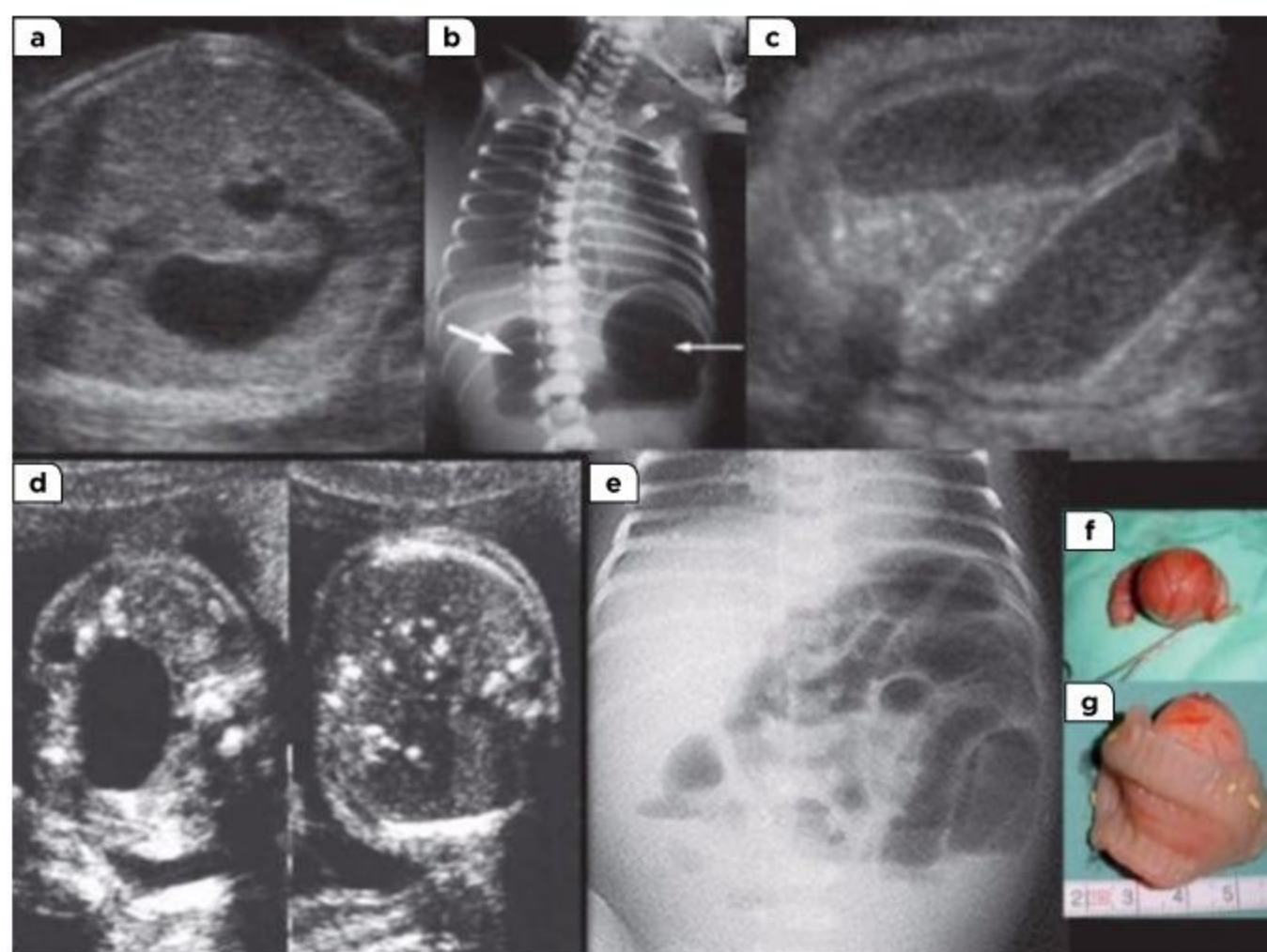


Figure 17.1 Aspect en double bulle typique d'une atrésie duodénale en échographie fœtale et sur une radiographie d'abdomen sans préparation (**a** et **b**, respectivement). Aspect de dilatation intestinale d'une atrésie du grêle en échographie fœtale (**c**). Aspect hyperéchogène de l'abdomen d'une péritonite méconiale en échographie fœtale (**d**). Aspect d'occlusion intestinale d'une atrésie du grêle sur une radiographie d'abdomen sans préparation (**e**). Pièce de résection d'une duplication de l'intestin grêle (**f** et **g**).

Une voussure épigastrique peut être palpée en l'absence d'aspiration gastrique. Une perte de poids, une déshydratation et une alcalose métabolique hypochlorémique peuvent survenir si le diagnostic n'est pas fait rapidement. C'est surtout l'intolérance alimentaire qui fait évoquer le diagnostic. La radiographie d'abdomen sans préparation montre l'image classique de double bulle chez un enfant en position proclive et avant toute aspiration gastrique (fig. 17.1b). Dans 85 % des cas, l'atrésie est située en aval de la papille duodénale (ampoule de Vater). Dans les obstructions incomplètes, le diagnostic peut être fait plus tard dans l'enfance devant des vomissements chroniques, un retard de croissance, des pneumopathies d'inhalation ou la survenue d'un bézoard [17.1].

Formes anatomocliniques

Dans les atrésies complètes, il existe une interruption de la continuité duodénale, souvent occupée par la tête du pancréas, en aval de la papille. L'hydramnios est important, les vomissements sont bilieux. Les atrésies complètes sus-papillaires sont rares.

Dans les atrésies incomplètes ou sténoses duodénales, la lumière duodénale est occupée par un diaphragme souvent perméable, expliquant parfois le retard diagnostique et l'absence ou la discrétion des images prénatales. Le diaphragme peut être sus ou sous-papillaire.

Prise en charge

Le nouveau-né doit être maintenu à jeun avec une sonde nasogastrique double courant en aspiration (sonde de Salem). Une hydratation par voie veineuse périphérique, avec correction de l'alcalose le cas échéant et compensation du volume d'aspiration de la sonde nasogastrique, doit être mise en route. L'échographie cardiaque recherche des malformations associées. Après l'exploration de la malformation, une anastomose entre les deux segments duodénaux, court-circuitant l'obstacle, est faite dans les formes complètes, parfois associée à une plastie de réduction du calibre du duodénum [17.1]. Dans les formes incomplètes, une résection du diaphragme est possible, en prenant soin de ne pas léser la papille. L'autonomie alimentaire peut être longue à apparaître en raison d'une dysmotricité gastroduodénale transitoire, ou en cas de prématurité. L'alimentation jéjunale par sonde transanastomotique est utile pour éviter le recours à une nutrition parentérale par cathéter central.

Suites opératoires et suivi à long terme

L'autonomie alimentaire est habituellement acquise après quelques semaines. La sortie à domicile s'accompagne d'un suivi rapproché pendant les premiers mois de vie pour s'assurer de la bonne croissance staturopondérale. Des phénomènes de pullulation microbienne intestinale peuvent survenir à moyen ou long terme en cas de persistance d'une dilatation duodénale importante. Un transit œsogastroduodéal est demandé au moindre doute, complété par un test respiratoire au glucose, pour dépister une pullulation. Le suivi à long terme montre que ces patients peuvent présenter un reflux gastro-œsophagien sévère, justifiant un traitement prolongé par inhibiteur de la pompe à protons. La mortalité à long terme est de l'ordre de 5 %, due essentiellement aux malformations associées [17.1].

Atrésie de l'intestin grêle

L'origine embryologique des atrésies de l'intestin grêle est débattue, mais l'hypothèse la plus admise est qu'elles résultent d'accidents vasculaires tardifs dans un territoire donné de l'artère mésentérique supérieure. L'ischémie entraîne une cicatrisation avec disparition du segment concerné, et a pour conséquence une anomalie de développement du système neuroentérique [17.2]. L'incidence de l'atrésie du grêle est de 3 pour 10 000 naissances.

Diagnostic

Prénatal

L'échographie fœtale peut mettre en évidence des images de dilatation intestinale plus ou moins importante en fonction du siège de l'atrésie. Dans les atrésies jéjunales, il existe une ou deux anses proximales très dilatées. Le reste de l'intestin peut être visible en échographie ou en imagerie par résonance magnétique, mais il n'est pas possible d'apprécier précisément la longueur totale d'intestin grêle, qui est un critère pronostique déterminant. Cette limitation technique complique l'établissement d'un pronostic prénatal individualisé et précis. Dans les atrésies plus distales, une dilatation importante de plusieurs anses intestinales occupant toute la cavité abdominale est notée (fig. 17.1c). Il peut exister des signes de perforation

digestive avec péritonite méconiale, sous la forme de calcifications intrapéritonéales ou d'ascite (avec ou sans dilatation digestive) qui doivent faire évoquer le diagnostic d'atrésie (fig. 17.1d). Les atrésies hautes sont associées à un hydramnios important. Les malformations associées sont rares, et l'amniocentèse n'est pas proposée systématiquement si la malformation semble isolée et sporadique. Lors de l'entretien spécialisé avec les parents, le conseil prénatal doit rester prudent et le risque de grêle court doit toujours être évoqué.

Post-natal

À la naissance, les vomissements bilieux apparaissent rapidement, dès le premier jour dans les atrésies proximales, un peu plus tard dans les atrésies distales. Ils sont accompagnés d'un ballonnement abdominal d'installation progressive, avec absence d'élimination du méconium ou traces méconiales témoignant de l'apparition tardive de l'atrésie.

À la radiographie d'abdomen sans préparation, l'occlusion haute associe quelques niveaux hydro-aériques à un abdomen opaque sous-jacent. Dans les occlusions plus distales, les niveaux hydro-aériques sont plus nombreux, avec une absence constante d'aération sous-jacente (fig. 17.1e). Le lavement aux hydrosolubles est utile pour éliminer une atrésie colique associée, qui modifierait la voie d'abord chirurgicale. Il permet d'éliminer une occlusion fonctionnelle si le produit opaque atteint la zone dilatée. Il permet aussi de dépister un iléus méconial (hyperéchogénicité intestinale prénatale, dilatation progressive en fin de grossesse, granité en fosse iliaque droite), ou une maladie de Hirschsprung étendue (aspect rigide et tubulé de l'ensemble du cadre colique, absence de microcôlon). Dans les atrésies du grêle, il existe un aspect de microcôlon pouvant contenir du méconium, en relation avec le caractère exclu du côlon, mais il est le plus souvent possible d'opacifier le grêle distal.

Formes anatomocliniques

Selon la classification établie par Grosfeld, on peut distinguer :

- les sténoses isolées du grêle (12 %) : la continuité digestive est conservée ;
- les atrésies de type I (23 %) : il existe un diaphragme muqueux et sous-muqueux sans interruption de la continuité intestinale ;

- les atrésies de type II (10 %) : la continuité digestive est interrompue sans défaut méésentérique. Le segment dilaté se termine en une corde fibreuse le reliant au segment sous-atrétique ;
- les atrésies de type IIIa (16 %) : l'interruption est complète avec un défaut méésentérique. Le segment d'amont présente la dilatation maximale ;
- les atrésies de type IIIb (19 %) : communément appelées *apple peel* (pelure de pomme). Il s'agit d'un accident ischémique survenant sur le tronc proximal de l'artère méésentérique supérieure, préservant uniquement quelques branches jéjunales. Le grêle distal se développe aux dépens de l'artère méésentérique inférieure et des arcades coliques. L'intestin grêle restant est souvent court ;
- les atrésies de type IV (20 %) : il s'agit d'atrésies de type II et IIIa multiples et étagées. Il a été montré une association entre ces atrésies multiples et étagées et un déficit immunitaire combiné sévère [17.3].

Prise en charge

Le nouveau-né doit être maintenu à jeun avec une sonde nasogastrique double courant en aspiration (sonde de Salem). Il doit être hydraté par voie veineuse et réchauffé en attendant l'intervention qui n'est pas une extrême urgence en l'absence de complications (perforation, volvulus de l'anse dilatée).

Le traitement chirurgical repose sur les principes suivants :

- vérifier la perméabilité de l'ensemble du tube digestif ;
- éviter les résections intestinales ;
- tenter de rétablir la continuité digestive en un temps.

En cas d'atrésie de type I, II ou IIIa, une anastomose primaire est réalisée d'emblée. En cas d'atrésie de type IIIb, le grêle est le plus souvent court. L'anastomose peut être difficile en raison de la disparité de calibre très importante. Il reste très difficile d'extérioriser l'intestin post-atrétique en *apple peel* (pelure de pomme) et une jéjunostomie proximale est parfois la seule solution, avec une anastomose secondaire différée. En cas de péritonite méconiale, une dérivation digestive temporaire peut être utile.

La nutrition parentérale par cathéter central est souvent de durée prolongée chez ces patients, conditionnée par la longueur et la motricité du grêle restant et la présence de la valvule iléocœcale. En cas de grêle court, il est

capital de conserver un maximum d'anses, même dilatées. Les suites opératoires sont simples dans les atrésies uniques avec longueur intestinale suffisante. En cas de grêle court, une stratégie d'économie des voies veineuses doit être entreprise d'emblée. L'information des parents doit rester prudente quant à la durée d'hospitalisation et la durée du support nutritionnel. Les parents doivent être régulièrement informés de l'évolution, et une aide psychologique est utile au cours de ces hospitalisations souvent longues.

Atrésie du côlon

Les atrésies coliques sont beaucoup plus rares, de siège surtout colique droit et sigmoïdien. Le diagnostic prénatal est possible. Après la naissance, il s'agit d'une occlusion basse avec retard d'élimination du méconium, ballonnement progressif et important, puis vomissements bilieux. Une opacification par voie basse montre un microcôlon d'aval avec arrêt de la progression du produit de contraste au niveau de l'atrésie. Le traitement de première intention est la résection-anastomose.

Duplications intestinales

Les duplications digestives sont des malformations rares, dont l'origine embryologique peut être différente en fonction du siège de la lésion. Dans la majorité des cas, il s'agit de kystes entériques. Ils peuvent siéger sur la totalité du tube digestif.

Anatomopathologie

Soixante-quinze pour cent des duplications digestives sont intra-abdominales, 20 % intra-thoraciques et 5 % de siège mixte, thoracique et abdominal. Dans ce chapitre, seules les duplications intra-abdominales sont abordées. Elles possèdent au moins une couche musculaire commune avec la structure digestive sur laquelle elles siègent. Fréquemment, un tissu hétérotopique, le plus souvent gastrique, est retrouvé au sein de la duplication.

Diagnostic

Prénatal

Le développement du diagnostic prénatal a transformé le mode de révélation de ces malformations. Il est très fréquent que des « kystes intra-abdominaux » soient découverts à partir du 2^e trimestre de grossesse. Il est souvent difficile d'établir formellement

la nature de la lésion par l'imagerie. C'est souvent l'évolution ou la stabilité des images qui oriente vers un diagnostic précis. Le sexe fœtal doit être déterminé, le kyste de l'ovaire étant un diagnostic différentiel fréquent. Les duplications digestives mesurent le plus souvent entre 2 et 4 cm de grand axe, sans retentissement prénatal (fig. 17.1f et g).

La localisation duodénale ou iléale distale de la duplication intestinale peut provoquer une occlusion intestinale par compression extrinsèque. Certaines duplications peuvent être responsables de complications mécaniques de type volvulus de l'anse porteuse, avec rapidement des images d'occlusion prénatale. L'accouchement peut avoir lieu dans la maternité d'origine en cas de duplication simple, le nouveau-né étant revu en consultation après la sortie. Le transfert *in utero* reste exceptionnel, réservé aux formes compliquées d'une occlusion.

Post-natal

Quand ils ne sont pas dépistés par l'échographie prénatale, deux tiers des cas de duplication digestive sont découverts avant l'âge de 2 ans, en raison de signes d'obstruction partielle ou totale de la lumière intestinale. Des douleurs abdominales dues à la distension de la duplication sont parfois révélatrices. La découverte fortuite lors d'une échographie abdominale est fréquente.

Les signes cliniques diffèrent en fonction du siège de la duplication :

- estomac : on observe des signes d'intolérance digestive haute en cas de compression due à la distension d'une duplication siégeant sur la grande courbure, et d'obstruction rapide et complète en cas de tumeur prépylorique ;
- duodénum : cette localisation est rapidement symptomatique, avec des vomissements bilieux ou clairs, le plus souvent alimentaires ;
- intestin grêle : la partie terminale du grêle est le siège privilégié, et les duplications du carrefour iléocœcal sont responsables d'occlusion ou de subocclusion intestinale ;
- côlon : des duplications tubulées, de longueur variable, sont possibles et les occlusions intestinales sont rares.

Prise en charge

Le diagnostic prénatal a modifié la prise en charge de ces malformations. Le traitement préventif, avant la survenue des

complications (surinfection, compression, volvulus) est souhaitable [17.4]. D'exceptionnels cas de tumeurs malignes se développant au sein de ces duplications ont été rapportés.

Laparoschisis et omphalocèle

Laparoschisis et omphalocèles sont des malformations congénitales de la paroi abdominale appartenant au cadre des cœlosomies, qui regroupent des malformations de phénotype très varié selon leur topographie sur l'axe craniocaudal (cœlosomies crânielles, moyennes et caudales), et selon leur précocité de survenue : durant l'embryogenèse avant 6 semaines d'aménorrhée (SA) pour l'omphalocèle ; plus tardivement, durant l'organogenèse entre 7 et 12 SA pour le laparoschisis [17.5].

Laparoschisis

Épidémiologie et nosologie

Le laparoschisis est une cœlosomie moyenne dans laquelle les anses intestinales sont éviscérées en dehors de la cavité abdominale sans aucune membrane de couverture à travers un orifice latéro-ombilical

qui mesure environ 15 à 20 mm de grand axe (**fig. 17.2a et b**), le plus souvent à droite de l'ombilic. L'extériorisation d'une partie du foie est exceptionnelle. Cette malformation est constamment associée à une malrotation intestinale et, dans 5 à 10 % des cas, à une atrésie intestinale. Les anomalies extradigestives sont rares, de même que les anomalies chromosomiques.

L'incidence de l'anomalie est de 1 à 4,4 pour 10 000 naissances selon les registres [17.5]. Il a été observé depuis 20 ans une augmentation importante de son incidence dans la plupart des pays industrialisés [17.5, 17.6]. Un certain nombre de facteurs de risque maternels de survenue d'un laparoschisis ont été identifiés : jeune âge, prise médicamenteuse (aspirine), tabagisme, consommation de cocaïne, infections urogénitales ou sexuellement transmissibles [17.7, 17.8]. Il s'agit d'une malformation le plus souvent sporadique, les formes familiales étant très rares. La pathogénie du laparoschisis reste inconnue à ce jour. De nombreuses théories ont été émises :

- action d'un tératogène sur le mésenchyme ;
- rupture précoce ou tardive de la membrane couvrant une hernie dans le cordon ombilical ou une omphalocèle, responsable de l'éviscération du tube digestif ;



Figure 17.2 Laparoschisis sans, ou avec, péricérité (**a** et **b**, respectivement). Omphalocèle de petit volume ou géante (**c** et **d**, respectivement).

- anomalie d'involution de la veine ombilicale droite ;
- interruption de l'artère vitelline droite (ou artère omphalomésentérique), responsable d'une ischémie de la paroi abdominale ;
- anomalie de fusion des feuillets latéraux de la paroi abdominale.

Aucune de ces hypothèses n'a été confirmée [17.8, 17.9].

Lésions du tube digestif au cours du laparoschisis

La lésion digestive la plus visible macroscopiquement est la périviscérite. Elle se traduit par la présence d'un enduit fibrineux à la surface du tube digestif et serait secondaire à des phénomènes inflammatoires *in utero*. La périviscérite peut être minime (fig. 17.2a), mais parfois les anses intestinales sont épaissies et rétractées sur leur méso (fig. 17.2b). Les mécanismes à l'origine de la périviscérite sont encore débattus [17.8].

Diagnostic et prise en charge prénatale

Le laparoschisis est le plus souvent dépisté par échographie fœtale, au 1^{er} ou 2^e trimestre de la grossesse. Dans ce cas, il est nécessaire d'adresser la femme enceinte à un centre multidisciplinaire de diagnostic prénatal pour confirmation du diagnostic et prise en charge. Bien que les malformations associées extradiigestives soient rares, elles doivent être recherchées par une échographie morphologique de référence. Le laparoschisis peut s'intégrer dans une association *limb-body wall complex*, dans laquelle des anomalies rachidiennes et des membres sont présentes.

Une surveillance échographique régulière est nécessaire. L'apparition d'une dilatation intestinale n'a pas de signification univoque : souffrance intestinale, compression, voire strangulation, des anses à travers le collet du défaut dans la paroi pouvant aboutir à une atresie intestinale. Des accidents aigus peuvent survenir : volvulus ou strangulation complète des anses dans le défaut, aboutissant à la nécrose complète du grêle éviscéré. Ces situations sont rares mais peuvent aboutir à une mort fœtale *in utero* ou à une situation de grêle court. Il est recommandé d'organiser l'accouchement dans un centre de niveau III. Les bénéfices d'un déclenchement avant terme, qui permettrait de limiter

la périviscérite, et le mode d'accouchement restent controversés. La revue *Cochrane* n'a pas pu conclure à ce sujet, par manque de données [17.10]. Néanmoins, de nombreuses équipes d'obstétrique et de néonatalogie des centres de niveau III privilégient un accouchement provoqué à un terme de 36 SA qui semble faciliter la fermeture d'emblée du laparoschisis, la périviscérite étant moins intense qu'à un terme plus tardif [17.11].

Prise en charge néonatale

À la naissance, le nouveau-né est maintenu à jeun, perfusé sur veine périphérique, et une aspiration digestive par sonde nasogastrique mise en place. En dehors d'une grande prématurité, l'adaptation respiratoire à la vie extra-utérine est normale et il n'est pas nécessaire d'intuber l'enfant dès la naissance. Pour protéger les anses intestinales éviscérées et lutter contre le refroidissement, il est nécessaire de mettre en place une protection en plaçant un sac « à grêle » stérile autour du tronc. Il faut veiller à ce que le pédicule méésentérique ne soit pas plicaturé et que les anses intestinales éviscérées ne soient pas volvulées lors des manipulations du nouveau-né. Le traitement chirurgical sous anesthésie générale est recommandé en urgence, si possible durant les 6 premières heures de vie. Une alternative à l'intervention en urgence est la mise en place sans anesthésie générale d'une prothèse préformée temporaire – *spring-loaded silo* – qui permet de différer la chirurgie et de réaliser une réintégration progressive des anses dans la cavité abdominale, avant la fermeture chirurgicale proprement dite. Les avantages respectifs de ces deux techniques sont controversés [17.12-17.14]. La prise en charge chirurgicale conventionnelle consiste en la réintégration des anses intestinales extériorisées et la fermeture de l'orifice pariétal au cours d'une intervention sous anesthésie générale, qui peut être rendue difficile par l'importance de la périviscérite. La tolérance du nouveau-né durant cette phase de réintégration des viscères dans l'abdomen est évaluée par la palpation de l'abdomen par le chirurgien, la surveillance des paramètres de ventilation ou une mesure en continu de la pression intra-abdominale à travers la sonde nasogastrique ou la sonde vésicale. En cas d'hyperpression, il est nécessaire de fermer la paroi abdominale à l'aide d'une prothèse à base de polytétrafluoroéthylène (Gore-tex®),

ou de réaliser une fermeture pariétale progressive selon la technique de Schuster : une prothèse à base de silicone est utilisée pour créer un silo recouvrant les viscères extériorisés. Une traction au zénith est réalisée au sommet du silo et les viscères sont ensuite réintégrés progressivement dans l'abdomen sur une durée de quelques jours en resserrant les parois du silo. Il est nécessaire de retirer la prothèse ou le silo lors d'une seconde intervention.

Le pronostic est lié aux complications (atrésie, perforation, nécrose voire grêle court), qui surviennent dans 10 à 15 % des cas selon les séries [17.15]. En cas d'atrésie intestinale associée, il est possible de réaliser une résection-anastomose de la zone d'atrésie, une résection de la zone d'atrésie avec dérivation par entérostomie, ou une abstention durant l'intervention initiale pour réaliser le traitement de l'atrésie secondairement.

En dehors d'une grande prématurité, si la réintégration des viscères avec fermeture primaire a pu être réalisée, le nouveau-né peut être extubé dès la fin de la procédure, ou dans un délai court. *A contrario*, une fermeture progressive selon la technique de Schuster nécessite un séjour de plusieurs jours en réanimation, l'enfant étant maintenu intubé et ventilé jusqu'à la fermeture définitive.

Il est indispensable de mettre en place une voie d'abord vasculaire centrale, le plus souvent un cathéter épicutanéocave, afin de pouvoir instituer une nutrition parentérale. En effet, les nouveau-nés avec laparoschisis présentent en postopératoire des troubles de la motricité et de l'absorption intestinale. La reprise très lente du transit intestinal empêche la mise en route de l'alimentation entérale pour une durée prolongée après l'intervention. La sonde nasogastrique est donc maintenue en aspiration en postopératoire. Il est souvent pratiqué des stimulations rectales par suppositoires ou lavements pour accélérer la mise en route du transit, bien que l'efficacité de ces manœuvres n'ait pas été démontrée. Une nutrition trophique peut être mise en place précocement [17.16]. Elle consiste en l'administration de 1 mL de lait de femme, idéalement le lait de la mère, en bolus toutes les heures dans la sonde gastrique. L'augmentation des volumes de lait et le passage à une véritable nutrition entérale se font progressivement en fonction de la diminution des résidus gastriques, en tenant compte de la palpation de l'abdomen et de l'efficacité du nursing rectal. L'alimentation

entérale est basée, si possible, sur du lait de femme, de nouveau, idéalement le lait de la mère, administré en débit continu par sonde nasogastrique. Les débits d'infusion sont augmentés progressivement en fonction des résidus gastriques. Une fois que l'alimentation entérale est complète, le lait de femme peut être complété ou remplacé par un hydrolysate de protéines. En cas de laparoschisis isolé (sans atrésie ni nécrose du grêle), la durée moyenne de nutrition parentérale est d'environ de 1 mois et la durée moyenne d'hospitalisation de moins de 2 mois [17.12].

Évolution post-néonatale

Durant la période postopératoire immédiate, des complications graves peuvent survenir, liées à l'hyperpression intra-abdominale induite par la réintroduction des viscères, associant une mauvaise tolérance respiratoire, des troubles hémodynamiques et une insuffisance rénale aiguë. Réanimateurs et chirurgiens doivent être prêts à réintervenir pour mettre en place une prothèse de type Schuster dès l'apparition des premiers signes d'hyperpression intra-abdominale.

Ces nouveau-nés sont également exposés à des complications infectieuses : septicémie par translocation bactérienne secondaire à une pullulation microbienne sur stase digestive, entéocolite, infection sur cathéter central, ou encore infection des prothèses pariétales. Par ailleurs, une occlusion intestinale par adhérences ou sur brides est susceptible de survenir.

Le taux de mortalité des enfants traités pour laparoschisis est de 5 à 10 % selon les équipes [17.12, 17.15].

Évolution à long terme

Un certain nombre d'enfants traités pour laparoschisis sont susceptibles de se retrouver dans une situation de grêle court, avec une insuffisance intestinale définitive. Le grêle court peut être la conséquence d'une complication aiguë survenue avant la naissance, ou de complications post-natales : résections intestinales itératives en rapport avec des occlusions sur brides ou des volvulus. Dans un registre nord-américain d'enfants avec insuffisance intestinale chronique, le laparoschisis représentait 16 % des causes [17.17]. La majorité des enfants ayant atteint l'autonomie digestive ont une évolution à long terme favorable. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence

des troubles de la motricité digestive à long terme chez ces enfants, mais des complications tardives (en particulier occlusions) en rapport avec des adhérences ou des brides peuvent survenir.

Les séquelles esthétiques sont fréquentes à long terme : il peut s'agir de cicatrices abdominales disgracieuses en cas de fermeture par prothèse ou d'une insatisfaction des patients vis-à-vis de l'absence de l'ombilic. Dans ce cas, une ombilicoplastie peut être proposée.

Omphalocèle

Épidémiologie et nosologie

L'omphalocèle est une cœlosomie caractérisée par la présence sur la ligne médiane d'un orifice ventral de taille variable au travers duquel les viscères s'extériorisent mais, à la différence du laparoschisis, ceux-ci restent couverts par un sac constitué de la membrane amniotique (amnios) et de la gelée de Wharton (fig. 17.2c et d). Le sac est en continuité avec la paroi du cordon ombilical qui s'implante sur le sac de l'omphalocèle. L'incidence de l'omphalocèle est de 1,5 à 4,8 pour 10 000 naissances selon les registres [17.5].

La majorité des omphalocèles sont des cœlosomies moyennes, mais une grande variété de phénotypes existe en fonction de la topographie du défaut, de la position d'implantation du cordon et de la taille de l'orifice. L'orifice peut être de petite taille, à contenu seulement intestinal, et on parle parfois de « hernie dans le cordon » (fig. 17.2c). *A contrario*, l'orifice peut être très large, et plusieurs viscères peuvent s'extérioriser, en particulier le foie. Si le diamètre du défaut est supérieur à 5 cm, ou si la quasi-totalité du foie s'extériorise à travers l'orifice, on parle d'omphalocèle géante (fig. 17.2d). Plus rarement, il peut s'agir d'une cœlosomie crâniale caractérisée par une fente sternale, comme dans la pentalogie de Cantrell où l'orifice abdominal est situé au-dessus de l'ombilic, associé à un orifice diaphragmatique antérieur, une fente sternale, un défaut péricardique et des malformations cardiaques. Les cœlosomies caudales sont rares et comportent l'exstrophie vésicale et l'exstrophie cloacale, parfois dans un contexte syndromique (syndrome OEIS pour : omphalocèle, extrophie de vessie, imperforation anale et spina bifida).

Embryologie et étiopathogénie

L'omphalocèle est une embryopathie précoce consécutive à un défaut de fermeture des feuilletts mésoblastiques latéraux de l'embryon. Le caractère précoce de l'anomalie de développement en cause explique que les malformations associées soient fréquentes, jusqu'à 50 % dans certaines séries [17.5]. Selon les séries, 10 à 12 % des nouveau-nés traités pour omphalocèle ont une anomalie chromosomique, le plus souvent trisomie 13 ou 18 ; cette proportion est plus importante avant la naissance (30 %) en raison des morts fœtales *in utero* et des interruptions de grossesse. Les malformations associées les plus fréquentes sont cardiaques et diaphragmatiques, mais tous les organes peuvent être concernés. Il faut souligner la fréquence des anomalies intestinales, en particulier les anomalies de régression du canal omphalomésentérique (diverticule de Meckel, canal ou bride omphalomésentérique), et plus rarement les atrésies intestinales. À l'inverse du laparoschisis, il est exceptionnel d'observer des situations de grêle court. Il faut noter l'association possible de l'omphalocèle avec le syndrome de Wiedemann-Beckwith (associant macrosomie, macroglossie et hypoglycémie par hyperinsulinisme), secondaire à une dérégulation de l'expression des gènes de la région chromosomique 11p15, ainsi qu'avec de nombreux autres syndromes malformatifs [17.5].

Diagnostic et prise en charge prénatale

Dans la majorité des cas, l'omphalocèle est dépistée par les échographies de surveillance de la grossesse, au 1^{er} ou au 2^e trimestre. Il est nécessaire d'adresser la patiente à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal où le pronostic sera précisé par la recherche de malformations associées par échographie morphologique et échocardiographie fœtale. La réalisation d'un caryotype fœtal par biopsie de trophoblastes ou ponction de liquide amniotique est recommandée. Certaines omphalocèles géantes peuvent être associées à une hypoplasie pulmonaire, en particulier en cas de hernie de coupole diaphragmatique associée, ce qui aggrave le pronostic. Une interruption de grossesse peut être proposée en cas d'anomalie chromosomique, de syndrome polymalformatif, ou d'omphalocèle géante avec risque d'hypoplasie pulmonaire.

L'accouchement est recommandé dans une maternité disposant des services spécialisés nécessaires à la prise en charge d'un nouveau-né traité pour une omphalocèle.

Prise en charge néonatale

L'adaptation respiratoire à la vie extra-utérine est le plus souvent normale, mais une détresse respiratoire peut survenir en cas d'omphalocèle géante. En cas de rupture de la membrane de l'omphalocèle avec éviscération, une prise en charge chirurgicale urgente est nécessaire. Dans la majorité des cas, une intervention peut être organisée durant les 24 premières heures de vie, voire plus tardivement si des investigations complémentaires s'avèrent nécessaires. Pour protéger la membrane de l'omphalocèle et son contenu, il est nécessaire de mettre en place une protection stérile autour du tronc, de la même manière que pour un laparoschisis.

Sous réserve de la survenue d'une rupture de la membrane de l'omphalocèle, il est possible de réaliser des investigations complémentaires en préopératoire : radiographie de thorax et échocardiographie à la recherche d'une hernie de coupole diaphragmatique ou d'une cardiopathie, et radiographie d'abdomen sans préparation à la recherche d'une dilatation intestinale. Une surveillance rapprochée de la glycémie est nécessaire compte tenu du risque d'hypoglycémie en cas de syndrome de Wiedemann-Beckwith.

En cas d'omphalocèle de volume modéré, la prise en charge chirurgicale conventionnelle consiste en la réintégration des viscères contenus dans le sac de l'omphalocèle et la fermeture de l'orifice pariétal au cours d'une intervention sous anesthésie générale. Dans cette situation, l'extubation est possible en postopératoire immédiat, et l'alimentation orale peut être rapidement instituée. Le pronostic ultérieur dépend surtout des malformations associées.

En cas d'omphalocèle géante, il existe une inadéquation entre le volume de la cavité abdominale et le volume du foie extériorisé, et il n'est pas possible de réaliser une fermeture d'emblée. La situation peut être plus complexe en cas d'hypoplasie pulmonaire, de malformations associées, en particulier cardiaques, ou d'une hernie de coupole diaphragmatique. Dans ce cas plusieurs traitements sont possibles [17.13, 17.15, 17.17] :

- technique de Schuster précédemment décrite. L'enfant est maintenu intubé, ven-

tilé et sédaté, et les viscères sont réintégrés progressivement dans la cavité abdominale sur une durée de quelques jours en resserrant les parois du silo de Silastic® ;

- mise en place d'une prothèse en Gore-tex® fixée aux berges aponévrotiques, sans fermeture cutanée. L'extubation est possible plus rapidement mais il existe un risque infectieux local. Il est nécessaire de retirer la prothèse environ 3 semaines plus tard. Il persiste une éviscération résiduelle, dont la cure chirurgicale sera réalisée ultérieurement ;
- réintégration progressive des viscères dans la cavité abdominale par une compression externe sur la membrane de l'omphalocèle, sur une période de plusieurs jours, en maintenant le cordon ombilical en traction au zénith. L'intervention chirurgicale est différée jusqu'au moment où plus aucun progrès n'est observé ;
- traitement conservateur en favorisant l'épidermisation spontanée de la membrane de l'omphalocèle. La méthode consiste en l'application quotidienne d'un pansement à base de sulfadiazine argentique. Après une période de plusieurs semaines, la membrane de l'omphalocèle est remplacée par de la peau, donnant un aspect de volumineuse éviscération. Cette technique a pour avantage d'éviter une chirurgie néonatale complexe, mais la cure de l'éviscération doit être réalisée plus tard.

Évolution post-néonatale

En dehors des situations d'omphalocèle géante nécessitant un séjour en réanimation, l'alimentation du nouveau-né peut être débütée rapidement au décours de la cure chirurgicale. Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de mettre en place une voie d'abord vasculaire centrale. En cas d'omphalocèle géante, des complications graves peuvent survenir durant la période postopératoire immédiate, en rapport avec une hyperpression intra-abdominale induite par la réintroduction des viscères. Une défaillance respiratoire peut être observée en cas d'hypoplasie pulmonaire et/ou de hernie de coupole diaphragmatique. Dans de rares cas l'évolution peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique.

En cas de réanimation et d'hospitalisation prolongée, ces enfants sont susceptibles de développer des troubles de l'oralité qu'il est nécessaire de prévenir, dépister et prendre en charge. La présence d'un reflux

gastro-œsophagien sévère est fréquente [17.5]. Le recours à une gastrostomie ou à une intervention chirurgicale antireflux gastro-œsophagien est parfois nécessaire.

La mortalité, observée essentiellement en cas d'omphalocèle géante ou de syndrome polymalformatif, est très variable d'un centre à l'autre en raison des variabilités de recrutement ou de recours à l'interruption de grossesse. Le taux de survie des enfants traités pour omphalocèle isolée sans malformation associée est de 70 à 95 % selon les équipes [17.14, 17.18].

Évolution à long terme

La majorité des enfants survivants ont une vie normale, mais certains enfants peuvent souffrir de séquelles en rapport avec une hypoplasie pulmonaire associée. Les complications à long terme sont liées aux malformations associées, au reflux gastro-œsophagien, au risque d'occlusion sur bride.

Tout comme pour le laparoschisis, les séquelles esthétiques sont fréquentes à long terme, avec les cicatrices disgracieuses ou l'absence d'ombilic en cas de technique chirurgicale ayant abouti à l'ablation du cordon ombilical. Une ombilicoplastie peut être proposée.

Références

- [17.1] Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL et al. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 867-71.
- [17.2] Khen-Dunlop N, Sarnacki S, Victor A et al. Prenatal intestinal obstruction affects the myenteric plexus and causes functional bowel impairment in fetal rat experimental model of intestinal atresia. *PLoS One* 2013 ; 8 : e62292.
- [17.3] Notarangelo LD. Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2014 ; 26 : 690-6.
- [17.4] Guérin F, Podevin G, Petit T et al. Outcome of alimentary tract duplications operated on by minimally invasive surgery: a retrospective multicenter study by the GECL. *Surg Endosc* 2012 ; 26 : 248-55.
- [17.5] Sapin E. Malformations congénitales de la paroi abdominale de diagnostic anténatal. Montpellier : Sauramps Medical, 2010.
- [17.6] Loane M, Dolk H, Bradbury I ; EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980-2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007 ; 21 : 363-9.
- [17.7] Mastroiacovo P. Risk factors for gastroschisis. *BMJ* 2008 ; 336 : 1386-7.
- [17.8] Auber F. Laparoschisis : énigmes, progrès et défis. *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 822-3.
- [17.9] Feldkamp M, Carey J, Sadler T. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implication for research. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143 : 639-52.
- [17.10] Grant NH, Dorling J, Thornton JG. Elective preterm birth for fetal gastroschisis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (6) : CD009394.
- [17.11] Boutros J, Regier M, Skarsgard ED ; Canadian Pediatric Surgery Network. Is timing everything? The influence of gestational age, birth weight, route and intent of delivery on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 : 912-7.
- [17.12] Weinsheimer RL, Yanchar NL, Bouchard SB et al. Gastroschisis closure-does method really matter? *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 874-88.
- [17.13] Islam S. Clinical care outcome in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008 ; 20 : 305-10.
- [17.14] Marven S, Owen A. Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects. *Semin Pediatr Surg* 2008 ; 17 : 222-35.
- [17.15] Mills JA, Lin Y, MacNab YC et al. Perinatal predictors of outcome in gastroschisis. *J Perinatol* 2010 ; 30 : 809-13.
- [17.16] Walter-Nicolet E, Rousseau V, Kieffer F et al. Neonatal outcome of gastroschisis is mainly influenced by nutritional management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 612-7.
- [17.17] Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr* 2012 ; 161 : 723-8.
- [17.18] Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Humblot A et al. Neonatal care in patients with giant omphalocele: arduous management but favorable outcomes. *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 1727-33.

Mucoviscidose

Michel Abély

Points essentiels

→ Cette mise au point ne concerne que les manifestations gastro-intestinales de la mucoviscidose. Les aspects hépatiques de la mucoviscidose sont traités dans le livre *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant* et les aspects nutritionnels dans le livre *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique*, tous deux dans la même collection que le présent ouvrage [18.1, 18.2].

→ Le dysfonctionnement du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui régule le transport des ions chlorures de part et d'autre de la membrane apicale des cellules épithéliales, a pour conséquence la déshydratation des sécrétions muqueuses, en particulier au niveau bronchopulmonaire et digestif.

→ L'expression clinique de la maladie est très hétérogène et variable d'un patient à l'autre. Il n'y a pas une mucoviscidose (CF), mais des mucoviscidoses.

→ L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est présente chez environ 85 % des patients CF.

→ Le diagnostic de l'IPE repose sur le dosage de l'élastase fécale.

→ Les extraits pancréatiques gastro-protégés ont transformé la prise en charge de l'IPE chez les patients CF.

→ Les pancréatites sont observées quasi exclusivement chez les patients CF suffisants pancréatiques.

ooo

→ Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est plus fréquemment observé chez les patients CF que dans la population générale. Il peut contribuer à dégrader la fonction respiratoire et l'état nutritionnel, en particulier chez les patients transplantés.

→ L'iléus méconial touche environ 15 % des patients CF.

→ Le syndrome d'obstruction intestinale, complet ou incomplet, doit être distingué de la constipation.

→ La mucocèle appendiculaire est spécifique de la mucoviscidose. Sa découverte fortuite chez un patient CF asymptomatique ne justifie pas d'intervention chirurgicale systématique.

→ La colite à *Clostridium difficile* est de mauvais pronostic chez les patients CF transplantés.

→ La maladie cœliaque et la maladie de Crohn seraient plus fréquentes chez les patients CF que dans la population générale.

Avec une incidence de l'ordre de 1 cas pour 4 000 naissances, la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations d'origine européenne. Sa transmission est autosomique récessive, et la prévalence des porteurs hétérozygotes sains de la mutation dans la population générale est estimée à 1 sujet pour 25 à 30. La mucoviscidose a longtemps été une maladie exclusive de l'enfant : la médiane de survie ne dépassait pas 5 ans au début des années 1960. La quasi-totalité des enfants suivis actuellement en France dans les CRCM pédiatriques

deviendra des adultes ; en 2013, la médiane de survie était de l'ordre de 35-40 ans dans les pays industrialisés.

On comptait environ 6 300 patients répertoriés dans le registre français de la mucoviscidose en France en 2013, dont la moitié était des adultes (www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf). Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989. Il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31), et code pour la synthèse de la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), composée de 1 480 acides aminés, qui régule le transport des ions chlorures de part et d'autre de la membrane apicale des cellules épithéliales. Plus de 1 900 mutations ont été identifiées, dont la plus fréquente porte sur l'élimination d'un acide aminé (phénylalanine) situé en position 508 sur la protéine CFTR : il s'agit de la mutation delta F508, présente chez plus de 80 % des patients en France. Le dysfonctionnement du gène CFTR a pour conséquence la déshydratation des sécrétions muqueuses, en particulier au niveau bronchopulmonaire et digestif.

L'expression clinique de la maladie est très hétérogène et variable d'un patient à l'autre. Il n'y a pas une mucoviscidose, mais des mucoviscidoses. Cette hétérogénéité de la maladie n'est pas seulement due au nombre très élevé de mutations ; d'autres gènes que le gène CFTR, dits « modificateurs », influencent l'expression clinique de la maladie. Les patients ont un poumon sain à la naissance, mais l'atteinte pulmonaire apparaît dès les premiers mois de vie, en raison de l'inflammation et de l'obstruction des bronches qui favorisent les surinfections bronchopulmonaires, en particulier par *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique). La colonisation par le pyocyanique, qui atteint environ 50 % des patients, représente un tournant dans l'évolution de la maladie, avec le risque d'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique.

Le pronostic de la mucoviscidose, qui dépend avant tout de l'atteinte respiratoire, s'est considérablement amélioré. Les raisons en sont multiples : diagnostic plus précoce permis par le dépistage néonatal (généralisé en France en 2002), mise en place d'équipes multidisciplinaires dans les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), création de réseaux ville-hôpital entre CRCM et intervenants libéraux (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers), application de protocoles thérapeutiques reposant sur le

triptyque drainage bronchique par kinésithérapie respiratoire régulière, antibiothérapie adaptée en cas de surinfection bronchopulmonaire, maintien d'un état nutritionnel satisfaisant.

La mucoviscidose a été identifiée de longue date comme une pathologie digestive responsable de diarrhée chronique dès la naissance, entraînant une dénutrition sévère aboutissant rapidement au décès à l'époque où la supplémentation en extraits pancréatiques n'existait pas. Les autopsies pratiquées par Dorothy Andersen en 1938 ont identifié un remaniement pancréatique sous la forme d'une fibrose kystique [18.3]. Cette terminologie, *cystic fibrosis* (CF) en anglais, est employée dans la plupart des pays. La fréquence des troubles digestifs chez les patients atteints de mucoviscidose (patients CF) et leur retentissement éventuel sur l'état respiratoire et le pronostic vital justifient qu'un pédiatre compétent en gastroentérologie soit intégré à l'équipe soignante des CRCM pédiatriques.

Cette mise au point ne concerne que les manifestations gastro-intestinales de la mucoviscidose. Les aspects hépatiques de la mucoviscidose sont traités dans le livre « Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant » et les aspects nutritionnels dans le livre « Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique », tous deux dans la même collection que le présent ouvrage [18.1, 18.2].

Physiopathologie de l'atteinte digestive

Le lien entre les anomalies d'expression de la protéine CFTR et les manifestations cliniques observées au niveau du tractus digestif n'est que partiellement élucidé.

Expression de CFTR dans le tractus digestif et le pancréas

L'utilisation de techniques d'hybridation *in situ* chez le sujet sain a permis d'identifier l'expression de CFTR au niveau du tractus digestif, du pancréas et du foie. Cette expression de CFTR varie le long du tractus digestif : faible dans l'estomac [18.4], élevée dans l'intestin grêle et le côlon, tout particulièrement au niveau des cellules épithéliales situées à la base des cryptes [18.4]. Dans le pancréas, l'expression de CFTR est élevée dans les petits canaux intercalaires et plus faible dans les canaux interlobulaires.

Le défaut d'expression de la protéine CFTR conduit très précocement à des altérations des fonctions intestinales et pancréatiques avec, *in utero*, des remaniements pancréatiques et une obstruction de l'iléon terminal. L'épithélium intestinal, tout comme l'épithélium respiratoire, est caractérisé par un défaut de sécrétion de chlore *via* CFTR et un défaut d'inhibition de l'absorption de sodium *via* le canal ENaC, ce qui conduit à des modifications des sécrétions intraluminales.

Du défaut d'expression de CFTR à l'atteinte digestive

Malgré l'identification du gène *CFTR*, les anomalies de production et de régulation des mucines dans l'intestin restent mal connues. Il ne semble pas exister de corrélation entre le défaut d'expression de la protéine CFTR et l'importance des pathologies liées à l'accumulation du mucus, comme l'iléus méconial. La surproduction de mucus ne semble pas en lien direct avec le défaut protéique, mais en est plutôt une conséquence secondaire. La réaction inflammatoire observée au niveau du tractus digestif semble différente de celle observée au niveau respiratoire, où intervient également le processus infectieux. Le modèle murin surexprimant ENaC est un exemple de réponse inflammatoire secondaire à la déshydratation du liquide de surface et à l'accumulation de mucus. L'absence de bicarbonate intraluminal serait également un stimulus entraînant un défaut de la maturation des mucines et de leur libération dans l'espace luminal [18.5]. Contrairement à ce qui est observé au niveau bronchique, le niveau d'expression de l'ARNm correspondant à CFTR au niveau du tractus digestif est similaire chez le fœtus et l'adulte. Les altérations des fonctionnalités sont globalement identiques à tout âge et expliquent de ce fait la survenue d'anomalies dès la période anténatale (atteinte pancréatique et iléus méconial). Il est admis qu'il existe une hyperplasie des cellules mucipares dans l'ensemble du tractus digestif chez les patients CF, et que l'obstruction par le mucus est un mécanisme essentiel à l'origine des complications digestives dans la mucoviscidose. Cependant, cette hyperplasie reste inexpliquée ; la présence de protéine CFTR n'a pas pu être identifiée par immunomarquage au niveau des cellules mucipares non CF [18.5].

La dysmotricité du tractus digestif pourrait être un cofacteur de ces complications digestives. Les résultats sont cependant discordants. En utilisant une technique de vidéocapsule, les temps de vidange gastrique et de transit colique et global ne sont pas différents entre patients CF et non CF, alors que le temps de transit au niveau de l'intestin grêle est significativement plus long chez les patients CF [18.6]. Il semble que le muscle lisse intestinal ne soit pas altéré chez le nouveau-né. Par la suite, la flore intestinale pourrait influencer les taux de prostaglandine E2 et ainsi affecter la fonctionnalité du muscle lisse intestinal.

Il est observé au niveau de l'iléon terminal une inflammation muqueuse et transmurale, tant chez les nouveau-nés ayant un iléus méconial que chez les adultes souffrant d'un syndrome d'obstruction intestinale distale. Il n'est cependant pas possible de savoir si cette inflammation est une cause ou une conséquence de cette obstruction intestinale. L'examen anatomopathologique ne met pas en évidence d'anomalie des plexus. En revanche, l'étude fonctionnelle de la motricité intestinale par manométrie duodénale est en faveur d'un syndrome de pseudo-obstruction [18.7].

Un dysfonctionnement des transporteurs des acides biliaires au niveau de l'iléon terminal (IBAT, *ileal bile acid transporter* et ASBT, *apical sodium-dependent bile acid transporter*) a été évoqué comme cofacteur d'obstruction (iléus méconial et syndrome d'obstruction intestinale distale), mais les études montrent des résultats discordants [18.8]. Des anomalies de la sécrétion des hormones intestinales (motiline, entéroglucagon, neurotensine, peptide YY) pourraient aussi être impliquées dans la dysmotricité intestinale observée chez les patients CF [18.9].

Atteinte pancréatique

Physiopathologie de l'atteinte pancréatique

Le modèle porcin a permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'atteinte pancréatique. Au stade fœtal, on observe déjà une atteinte inflammatoire en patch et une atrophie des acini. Chez le porcelet à terme, on note une hyperplasie des cellules muqueuses, et les canaux sont obstrués

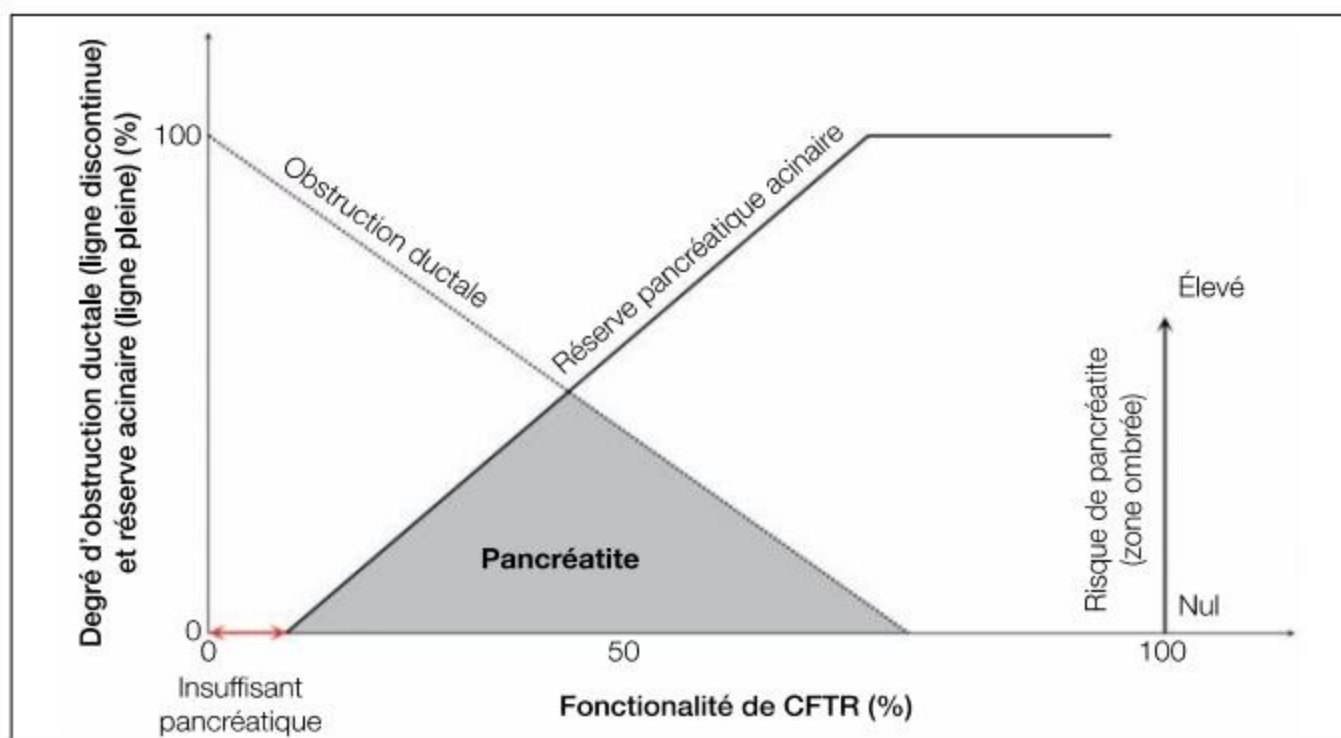


Figure 18.1 Ce modèle décrit le rôle respectif des facteurs dépendant de CFTR qui contribuent à la survenue d'une insuffisance pancréatique et d'une pancréatite. Deux facteurs s'associent : la sévérité de l'obstruction ductale et le degré de synthèse enzymatique résiduelle dans les acini (d'après [18.11]).

par la présence intraluminaire de mucus. Les gènes pro-inflammatoires sont activés dès le stade fœtal chez le porcelet CF, de même que les gènes impliqués dans la cascade du complément et les gènes profibrotiques [18.10].

De l'insuffisance pancréatique à la pancréatite

L'atteinte pancréatique est caractérisée par l'association variable d'une altération de la production acinaire et d'une obstruction ductale. La **figure 18.1** représente la part respective de chacune de ces anomalies en fonction de la fonctionnalité de CFTR [18.11]. Dans la forme la plus sévère, le dysfonctionnement de la protéine CFTR est responsable de l'hyperviscosité des sécrétions pancréatiques, qui provoque une obstruction ductale complète et une production acinaire nulle, en raison de la destruction secondaire des acini par des phénomènes d'autodigestion : le patient est insuffisant pancréatique. Le tissu acineux est progressivement remplacé par du tissu fibreux, avant que n'apparaisse une involution adipeuse. Les îlots de Langerhans sont quant à eux longtemps épargnés. Du fait de l'absence de production acinaire, ces patients

ne présentent pas de pancréatite aiguë. En revanche, chez les suffisants pancréatiques, on observe une production acinaire couplée à une obstruction ductale partielle. Dans ces situations, le risque de pancréatite aiguë est présent. Dans une grande cohorte italo-canadienne, 22 % des patients suffisants pancréatiques ont présenté au moins un épisode de pancréatite aiguë [18.11].

Défaut de production de bicarbonates

Les modifications du pH gastro-intestinal chez les patients insuffisants pancréatiques sont peu connues. Des informations ont été obtenues grâce à l'emploi de capsule pouvant mesurer le pH intraluminal et le temps de transit [18.6]. Il est observé une différence significative entre les valeurs moyennes de pH durant les 25 premières minutes de transit dans l'intestin proximal. Chez les patients CF, un intervalle de temps plus important est nécessaire pour obtenir un pH entre 5,5 et 6, indispensable pour permettre une dissolution du traitement enzymatique substitutif, soulignant l'importance de la sécrétion bicarbonatée dans la digestion (**fig. 18.2**) [18.6].

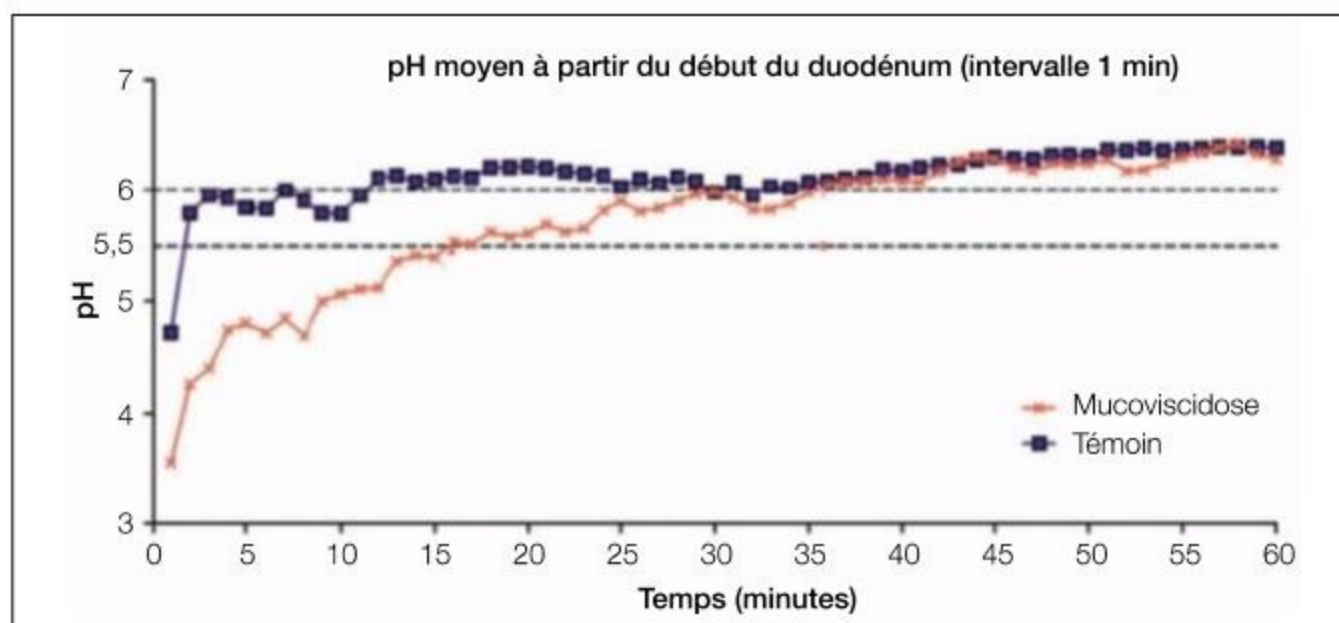


Figure 18.2. Défaut de tamponnement de l'acidité gastrique au niveau de l'intestin proximal chez le patient atteint de mucoviscidose (d'après [18.6]).

Insuffisance pancréatique exocrine

Physiopathologie, symptomatologie clinique et diagnostic

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est présente chez environ 85 % des patients CF [18.12] ; 65 % des nourrissons CF sont identifiés comme insuffisants pancréatiques au moment du diagnostic et 15 % des patients initialement considérés comme suffisants pancréatiques deviendront insuffisants pendant la première année.

L'insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine entraîne un syndrome de maldigestion et de malabsorption des graisses et des protéines qui a un effet délétère sur l'état nutritionnel, et est responsable de carences en vitamines liposolubles A, D, E, K, et en acides gras essentiels. Le déficit de la sécrétion en amylase pancréatique est responsable d'une maldigestion de l'amidon aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue, dont les conséquences sont mal connues. La stéatorrhée n'est pas la seule cause de pertes caloriques fécales, on peut y ajouter les pertes liées aux bactéries coliques, ainsi qu'à la malabsorption provoquée par les anomalies du mucus intestinal et de la motricité digestive. Les pertes énergétiques fécales chez les patients CF atteints de mucoviscidose sont représentées pour environ 40 % par la stéatorrhée et 30 % par la masse bactérienne fécale. Même en

l'absence de stéatorrhée pathologique, les pertes énergétiques fécales sont estimées à environ 2 kcal/g de selles [18.13].

Il existe une corrélation génotype-phénotype en ce qui concerne l'IPE : 97 à 98 % des patients homozygotes pour la mutation *delta F-508* (soit environ la moitié des patients) en sont porteurs contre 72 % des patients hétérozygotes composites pour la mutation *delta F-508*, et seulement 36 % des patients qui ne possèdent pas cette mutation [18.14]. L'absence d'IPE est un facteur de bon pronostic : meilleur état nutritionnel, moindre fréquence de l'infection chronique à pyocyanique et moindre dégradation de la fonction respiratoire.

L'IPE ne s'exprime cliniquement que lorsque plus de 90 % du pancréas sont détruits. L'IPE non ou insuffisamment traitée peut se manifester par une diarrhée grasseuse, des douleurs abdominales, un ballonnement, voire un prolapsus rectal ou un syndrome d'obstruction intestinale distale ; elle peut contribuer à l'apparition d'une dénutrition, délétère sur le plan respiratoire. L'IPE peut survenir secondairement chez des patients initialement « suffisants » pancréatiques, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction pancréatique, en particulier chez les jeunes nourrissons dépistés initialement suffisants pancréatiques.

L'évaluation précise de la sécrétion enzymatique du pancréas nécessite la réalisation d'un tubage duodénal. Ce test invasif n'est jamais utilisé en pratique clinique ; il est réservé à la réalisation de tests

pharmacologiques évaluant la biodisponibilité des enzymes pancréatiques d'origine animale destinés à traiter l'IPE (« extraits pancréatiques », EP). L'étude de la stéatorrhée consiste en la mesure de la quantité de graisses fécales (en g/24 h) au cours d'un recueil de selles réalisé pendant au moins 3 jours consécutifs [18.12]. Idéalement, on mesure le coefficient d'absorption des graisses (CA) [(graisses ingérées-graisses excrétées)/graisses ingérées] x 100]. La stéatorrhée est considérée comme anormalement élevée lorsque le CA est inférieur à 90-93 % chez l'enfant de plus de 1 an. S'il n'est pas possible de calculer les *ingesta* pendant 3 jours consécutifs, on se contente de la seule mesure de la stéatorrhée, pathologique au-delà de 4-5 g/j. Même en cas d'IPE sévère, la sensibilité de la mesure de la stéatorrhée ne dépasse pas 70 %, et sa spécificité est de l'ordre de 60 à 75 %. En dépit de ses limites et de ses inconvénients, en particulier la durée du recueil des selles, la mesure de la stéatorrhée reste la principale méthode permettant d'évaluer objectivement l'efficacité de la supplémentation en EP. Le dosage de l'élastase fécale, non dégradée au cours du transit intestinal, est considéré comme un bon reflet de la sécrétion pancréatique exocrine. Les avantages principaux de ce dosage sont qu'il est réalisable sur un seul échantillon de selles et qu'il n'est pas influencé par la prise concomitante d'EP. Les valeurs normales se situent au-dessus de 200 µg/g de selles : la sensibilité est de l'ordre de 98-100 % et la spécificité de 93-100 % [18.12].

Traitement par les extraits pancréatiques

Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine repose sur l'enzymothérapie substitutive orale, adaptée au contenu en graisses des aliments. Les premiers extraits pancréatiques (EP) provenaient de pancréas d'origine porcine qui possédaient de faibles activités enzymatiques et étaient inactivés par l'hyperacidité gastrique et la diminution de la sécrétion bicarbonatée, observées au cours de la mucoviscidose. La mise sur le marché d'EP protégés de l'inactivation par l'acidité gastrique grâce à un enrobage gastrorésistant, dont le délitement s'effectue à des pH supérieurs à 5,5 ou 6, a représenté un progrès décisif dans la prise en charge digestive et nutritionnelle de la mucoviscidose. Afin

d'adapter au mieux la posologie des extraits pancréatiques (EP), il est nécessaire d'effectuer une démarche d'éducation thérapeutique chez les parents et le jeune patient afin d'identifier la teneur en graisse des aliments. Il est recommandé de prendre les extraits pancréatiques en début de repas et éventuellement d'effectuer une prise supplémentaire si le repas dépasse 30 minutes. Afin d'avoir une efficacité optimale, il convient de vérifier la date de péremption et aussi de s'assurer que les conditions de conservation sont respectées, les extraits pancréatiques étant dégradés lorsque la température ambiante excède 25 °C.

Les EP se présentent sous forme de gélules contenant près d'une centaine de microsphères ; elles sont données au début du repas ou de la collation [18.15]. Leur taille varie de 1,2 à 2 mm, et ce petit diamètre permet un passage transpylorique synchrone au repas. C'est l'efficacité de ces EP gastroprotégés qui a permis d'augmenter l'apport en graisses et donc de mieux couvrir les besoins énergétiques augmentés des patients. Le but de la supplémentation en EP est d'obtenir une absorption intestinale des graisses et des protéines la plus proche possible de la normale, en surveillant dans l'idéal le CA des graisses, à défaut la stéatorrhée. En pratique clinique, on se contente le plus souvent de vérifier la bonne réponse du patient aux EP : absence de douleurs abdominales et/ou de diarrhée graisseuse, et maintien d'un bon état nutritionnel.

Des recommandations pour la posologie des EP ont été publiées conjointement par l'ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et l'ECFS (*European Cystic Fibrosis Society*) [18.16] (**tab. 18.1**). La dose quotidienne totale est estimée pour trois repas et deux ou trois collations par jour. Lorsque les symptômes de malabsorption (diarrhée graisseuse, douleurs abdominales) persistent, il faut d'abord rechercher des facteurs de mauvaise efficacité des EP :

- utilisation d'EP soumis à une chaleur excessive ;
- prise des EP en dehors et non pas en début des repas ;
- consommation excessive de jus de fruits ;
- absence de prise d'EP lors de la consommation de lait et/ou la prise d'une collation ;
- mauvaise observance du patient (refus de la maladie, souhait de rester mince).

Tableau 18.1 Recommandations pour la posologie des extraits pancréatiques (d'après [18.16]).

Âge	Supplémentation
Nourrissons (> 1 an)	Dose de 2 000-4 000 unités lipase/120 mL de préparation pour nourrissons ou de suite (ou estimation de la prise de lait maternel) et environ 2 000 unités lipase/g de graisses
Enfants (1 à 4 ans)	Dose de 2 000 à 4 000 unités lipase/g de graisses, en augmentant la dose si nécessaire
Enfants > 4 ans	Débuter avec une dose de 500 unités lipase/kg poids/repas, en augmentant si nécessaire jusqu'à une dose maximale de : <ul style="list-style-type: none"> • 1 000 à 2 500 unités lipase/kg poids/repas, ou • 10 000 unités lipase/kg poids/j, ou • 2 000 à 4 000 unités lipase/g de graisses consommées dans les repas, les collations et les boissons

L'augmentation des doses d'EP n'est décidée qu'après avis médical et non pas à la seule initiative du patient et/ou de sa famille ; l'auto-médication est en effet un facteur de risque d'augmentation inconsidérée des doses d'EP. Au-delà d'une dose d'EP de 2 500 unités lipase/kg/repas, une maladie associée à la mucoviscidose doit être évoquée : maladie cœliaque, intolérance au lactose, pullulation microbienne intestinale, infection bactérienne ou parasitaire, maladie de Crohn. En l'absence d'une telle maladie associée et sous réserve de l'échec des adjuvants des EP (*cf. infra*), l'augmentation des doses d'EP au-delà de 2 500 unités lipase/kg/repas n'est justifiée que si son efficacité est documentée, idéalement par l'amélioration du CA des graisses ou à défaut de la stéatorrhée, au minimum par la disparition des symptômes digestifs et/ou l'amélioration de l'état nutritionnel. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 000 unités lipase/kg/j, avec un maximum de 250 000 unités lipase/j. La consommation de doses très élevées d'EP, pouvant dépasser 20 000 unités lipase/kg/j, a en effet été associée dans les années 1990-1995 à l'apparition de cas de sténose colique, dont aucune observation n'a cependant été rapportée en France. Il s'agissait d'un tableau non spécifique d'obstruction intestinale distale résistant au traitement médical, parfois associée à une diarrhée sanglante [18.17]. L'intervention chirurgicale pouvait trouver une sténose du côlon ascendant nécessitant une hémicolectomie droite ; l'examen anatomopathologique mettait en évidence une fibrose sous-muqueuse importante, responsable d'une sténose intraluminaire du côlon. La sténose serait due à un dépôt de collagène dans la sous-muqueuse. Certaines études ont évoqué le rôle de copolymère méthacrylique

impliqué dans le processus de gastroprotection. Depuis, peu de données ont été publiées sur cette entité. Des cas similaires ont été rapportés chez l'adulte, dont un qui n'avait pas de supplémentation en enzymes pancréatiques.

Lorsque la stéatorrhée est insuffisamment contrôlée malgré une prise et une posologie apparemment adéquates d'EP, la prescription concomitante d'un adjuvant thérapeutique, destiné à réduire l'hypersécrétion gastrique acide qui peut gêner l'activité des EP, devient justifiée. Le bicarbonate de sodium a été abandonné en raison de son goût médiocre à doses élevées, de même que les antisécrétoires de type antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine et la taurine, dont l'efficacité n'a pas été démontrée. L'adjonction aux EP d'oméprazole à la dose de 20 à 40 mg/j chez l'adulte en une prise quotidienne, permet une diminution de l'ordre de 20 % de la stéatorrhée par rapport aux EP seuls. Une revue récente de la littérature a néanmoins conclu en la nécessité de nouvelles études avant de confirmer l'intérêt des inhibiteurs de la pompe à protons dans cette indication [18.18].

De nouveaux extraits pancréatiques contenant du bicarbonate sont en cours d'évaluation. Ils pourraient améliorer leur action dans l'intestin qui reste avec un pH anormalement bas. L'efficacité de cet apport en bicarbonates sur les capacités d'absorption reste cependant incertaine. Des études récentes ont évalué l'action d'une enzymothérapie substitutive non porcine : la liprotase. Malgré des premiers résultats positifs, la FDA (*Food and Drug Administration*) n'a pas encore donné son accord pour la mise sur le marché et demande des études supplémentaires pour prouver la pertinence de ce traitement dans la mucoviscidose [18.19].

Supplémentation en vitamines liposolubles

La supplémentation en vitamines liposolubles ADEK doit être associée à la prise d'extraits pancréatiques. Les posologies recommandées par l'ESPEN, l'ESPGHAN et

l'ECFS sont indiquées dans le **tableau 18.2** [18.16]. Ces posologies sont adaptées aux dosages vitaminiques sériques. L'augmentation de l'espérance de vie des patients a fait émerger le problème de l'ostéoporose. Les suppléments en vitamine D et en vitamine K, sont importantes afin de permettre une bonne minéralisation osseuse.

Tableau 18.2 Recommandations d'apports en vitamines chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine (d'après [18.16]).

Vitamine	Supplémentation	Valeur sérique de référence et fréquence des contrôles
Vitamines liposolubles		
Vitamine A	Dose dépendant des valeurs sériques et du type de supplément : <ul style="list-style-type: none"> • rétinol (vitamine A préformée) : dose de 4 000 à 10 000 UI/j, débuter de manière progressive, adapter la dose pour atteindre la valeur sérique de référence • bêta-carotène (provitamine A) : prescrire 1 mg/kg poids/j (maximum : 50 mg/j) pendant 12 semaines, suivre avec la dose d'entretien (maximum : 10 mg/j) 	Valeur sérique de référence pour le laboratoire Contrôler tous les ans et 3 à 6 mois après un changement de dose
Vitamine D	Dose dépendant des valeurs sériques qui varient avec les apports alimentaires et l'exposition au soleil : <ul style="list-style-type: none"> • dose initiale de vitamine D3 (cholécalférol) : <ul style="list-style-type: none"> - nourrissons (< 1 an) : 400 UI/j (dose maximale : 1 000 UI/j) - enfants > 1 an : 800 UI/j (dose maximale : 2 000 UI/j de 1 à 10 ans et 4 000 UI/j > 10 ans) • dose d'entretien : à adapter au dosage annuel de la 25(OH) vitamine D, réalisé idéalement à la fin de l'hiver 	25(OH) vitamine D sérique : > 20 ng/mL (= 50 nmol/L) Contrôler tous les ans, et 3 à 6 mois après un changement de dose
Vitamine E (tocophérols)	Dose d'alpha-tocophérol : 100 à 400 UI/j ; 50 UI/j pour les nourrissons (< 1 an) (1 mg = 1 UI)	Rapport alpha-tocophérol plasmatique/cholestérol > 5,4 mg/g Contrôler tous les ans, et 3 à 6 mois après un changement de dose
Vitamine K	Dose de vitamine K1 : <ul style="list-style-type: none"> • nourrissons : 0,3 à 1 mg/j • enfants > 1 an : 1-10 mg/j 	Dosage biochimique non disponible en routine
Vitamines hydrosolubles		
Vitamine B12	Supplémentation parfois nécessaire après résection iléale étendue En cas de déficit : 100 µg/mois, en injection intramusculaire	
Vitamine C	Supplémentation uniquement en cas d'apport nutritionnel insuffisant	

UI = unités internationales.

Facteurs de conversion : vitamine A : 1 µg = 0,3 UI ; vitamine D : 1 µg = 40 UI ; vitamine E : 1 mg = 1 UI.

La nécessité d'une supplémentation vitaminique chez les patients CF ayant une fonction pancréatique normale doit être évaluée individuellement en fonction des taux sériques des vitamines.

Pancréatites

La symptomatologie clinique et le traitement des pancréatites aiguës observées chez les patients CF, presque toujours suffisants pancréatiques, ne sont pas différents de ceux des patients non CF. La réhydratation intraveineuse est essentielle, complétée par des antalgiques non opiacés pour éviter l'apparition d'un syndrome occlusif ou d'un syndrome d'obstruction intestinale distale [18.20]. La reprise alimentaire est effectuée avec un régime pauvre en graisses qu'il ne faut pas prolonger, au risque de diminuer l'apport calorique. La survenue de pancréatites chez le patient suffisant pancréatique peut entraîner une modification de son statut pancréatique, pour aboutir à une insuffisance qu'il conviendra de substituer. Il est donc important de quantifier, chez ces patients, l'élastase fécale à distance de l'épisode aigu. Les pancréatites biliaires sont très rares chez les enfants CF.

Reflux gastro-œsophagien

Reflux gastro-œsophagien et mucoviscidose

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est plus fréquemment observé chez les patients CF que dans la population générale [18.20]. Comme au cours de toute pathologie respiratoire, il est favorisé par la distension thoracique, la toux et la kinésithérapie. Des anomalies primitives de la motricité œsogastro-duodénale ont également été décrites, avec une fréquence élevée d'épisodes de relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage, un ralentissement du péristaltisme œsophagien et de la vidange gastrique, voire un reflux duodénogastrique [18.12]. La majorité des RGO observés sont acides, bien que des RGO alcalins aient été mis en évidence par impédancemétrie œsophagienne.

Le RGO peut contribuer à la diminution des *ingesta* et à la dégradation de l'état nutritionnel ; et aggraver la fonction respiratoire, en entraînant des micro-inhalations et des bronchospasmes, et en accentuant l'inflammation bronchique. Les micro-inhalations biliaires pourraient favoriser l'adaptation du pyocyanique en souches mucoïdes au niveau bronchopulmonaire. Le RGO doit être recherché par pH-métrie ou mieux par pH-impédancemétrie (pour dépister un RGO non acide ou contrôler l'efficacité du traitement) lorsque

l'état respiratoire se dégrade de façon inexplicable. L'endoscopie est justifiée en cas de suspicion clinique d'œsophagite. Les prokinétiques n'ont pas démontré leur efficacité au cours du RGO, tout comme les protecteurs de la muqueuse œsophagienne. Le traitement repose essentiellement sur les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), souvent déjà prescrits pour leur effet bénéfique sur la biodisponibilité des extraits pancréatiques. En cas d'inefficacité des IPP, objectivée par une pH-impédancemétrie, une fundoplicature chirurgicale doit être envisagée, surtout si le RGO est associé à une symptomatologie respiratoire sévère ou à une dégradation de l'état nutritionnel. Le taux de complications liées à la fundoplicature n'est pas différent de celui observé chez les patients indemnes de mucoviscidose. La récurrence du RGO est fréquente à distance de la fundoplicature, alors que le dumping syndrome secondaire à la chirurgie semble rare.

Reflux gastro-œsophagien et transplantation pulmonaire

L'incidence du RGO est élevée, pouvant atteindre jusqu'à 90 %, chez les patients ayant reçu une transplantation pulmonaire. Elle peut être en lien avec une lésion périopératoire du vague, les traitements immunosuppresseurs, ou un RGO méconnu avant la transplantation [18.21]. Selon le registre international des transplantations cardiopulmonaires (<https://www.ishlt.org/registries/heartlungregistry.asp>), la médiane de survie chez les patients CF ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire entre 1990 et 2013 est de l'ordre de 5,5 ans. Ces résultats, inférieurs à ceux des autres transplantations d'organes solides, sont en lien avec le développement de bronchiolite oblitérante, associant inflammation et fibrose, qui peut conduire au rejet, puis au décès du patient. De nombreux travaux ont démontré le rôle délétère du RGO dans la survenue d'une bronchiolite oblitérante [18.21].

Ces données incitent à proposer la recherche d'un RGO en cas de projet de transplantation pulmonaire ou d'apparition d'une bronchiolite oblitérante après la transplantation. Lorsque le RGO n'est pas contrôlé par les IPP, le traitement chirurgical ne doit pas être reculé, pour réduire les risques anesthésiques et la morbidité postopératoire en cas d'atteinte respiratoire sévère.

Obstruction intestinale

L'iléus méconial néonatal et le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID), considéré comme un « équivalent » d'iléus méconial, constituent le cadre des pathologies obstructives intestinales au cours de la mucoviscidose. Ils résultent de l'augmentation de la viscosité du mucus intestinal et du ralentissement du temps de transit intestinal.

Iléus méconial

L'iléus méconial (IM) est défini comme une obstruction de méconium compact au niveau de l'iléon terminal, qui réalise une occlusion en période néonatale immédiate. Deux formes d'IM sont identifiées : la forme simple, isolée et la forme complexe, associée à d'autres pathologies intestinales, telles une atrésie du grêle, un volvulus, une nécrose ou une perforation intestinale [18.22]. L'IM n'est pas pathognomonique de mucoviscidose, dont environ 20 % des nouveau-nés sont indemnes. En l'absence de mucoviscidose, l'IM pourrait être lié à une immaturité des plexus myentériques et des cellules de Cajal, et il serait plus fréquemment complexe (80 % contre 39 % en cas de mucoviscidose).

L'IM touche environ 15 % des patients CF, et survient plus volontiers en cas de génotype sévère, en particulier chez les patients homozygotes *delta F-508* [18.23]. Dans certaines études, la totalité des patients CF ayant un IM complexe étaient homozygotes *delta F-508* [18.23]. Plusieurs gènes modificateurs pourraient constituer des facteurs de risque de survenue d'un IM. Les études sur le modèle murin ont évoqué le rôle de *Cfm1*, non confirmé chez l'Homme. Deux autres gènes modificateurs candidats ont été identifiés (*ADIPOR2* et *SLC4A4*) [18.24], mais leurs fonctions restent inconnues. Un variant du gène *CLCA1* a également été identifié comme gène modificateur potentiel dans une étude effectuée sur une population européenne [18.25].

La symptomatologie est celle d'un syndrome occlusif, avec absence de méconium et de gaz, ballonnement abdominal douloureux, vomissements souvent bilieux. La complication à craindre est la péritonite méconiale. La radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) montre une distension des anses digestives, et une absence d'air dans le côlon (mucoviscidose). Des calcifications visibles à l'ASP orientent vers une péritonite méconiale.

Le lavement opaque à la Gastrografine® avec une concentration de 25 à 50 %, réalisé avec prudence sous pression hydrostatique faible, permet souvent de lever l'obstruction. Il peut être répété dans un délai de 12 à 24 heures [18.26]. En cas d'échec ou de péritonite méconiale, le traitement chirurgical s'impose en urgence. Le pronostic initial des patients CF présentant un IM s'est considérablement amélioré. La survie et l'état nutritionnel de ces patients ne sont pas différents des patients CF indemnes d'IM [18.27], mais l'évolution de leur fonction respiratoire pourrait être moins favorable.

Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)

Un groupe de travail de l'ESPGHAN a proposé des définitions plus précises du SOID et de la constipation, car il existait une relative confusion entre ces deux diagnostics [18.28, 18.29]. Le SOID est défini comme une obstruction fécale aiguë complète ou incomplète dans la région iléocœcale, et la constipation définie comme une impaction fécale progressive de l'ensemble du côlon [18.29].

Le SOID complet associe : 1) une obstruction intestinale complète avec des vomissements bilieux ou des niveaux liquides sur la radiographie d'abdomen sans préparation ; 2) une masse palpée en fosse iliaque droite ; 3) des douleurs abdominales et/ou une distension abdominale. Le SOID incomplet associe les symptômes (2) et (3).

La prévalence du SOID est très mal connue, évaluée à 10-20 % quels que soient l'âge et le sexe. Le SOID est beaucoup plus fréquent chez les patients ayant un génotype sévère, une insuffisance pancréatique, des antécédents d'IM ou de SOID, ou un diabète [18.30]. Aucun facteur déclenchant n'a pu être identifié avec certitude, mais on trouve souvent la notion d'un déficit d'apport hydrique, d'une exposition à une forte chaleur ou d'une supplémentation inappropriée en EP. Il faut éliminer une muco-cèle appendiculaire, une appendicite aiguë et une invagination intestinale aiguë.

L'incidence du SOID a été estimée dans une étude multicentrique européenne à 6,2 épisodes pour 1 000 années-patient [18.29]. Dans 20 % des cas, on notait des récurrences de SOID ; 92 % des patients étaient insuffisants pancréatiques et 44 % avaient des antécédents d'IM ; 82 % avaient un génotype sévère et 52 % étaient homozygotes

delta F-508. Le traitement médical était efficace dans la quasi-totalité des cas (96 %).

Le SÖID s'observe plus fréquemment après transplantation pulmonaire, en particulier durant la période postopératoire. Ceci pourrait être en lien avec des facteurs de risque supplémentaires tels que la déshydratation, la prescription d'opiacés et l'immobilité.

Le traitement du SÖID est avant tout empirique en l'absence d'études contrôlées et randomisées. En cas de SÖID incomplet, le traitement repose sur la réhydratation orale associée à un laxatif osmotique buvable contenant du polyéthylène glycol (PEG), à la dose de 20-40 mL/kg/h (maximum : 1 L/h) pendant 8 heures et à des antalgiques non opiacés. La vidange survient habituellement en 2 à 6 heures. La résolution complète des symptômes doit être obtenue et la radiographie d'abdomen sans préparation peut être utilisée pour vérifier la disparition du SÖID. Il est aussi possible d'utiliser le méglumine midotriazoate de sodium (Gastrografine®) par voie orale ou sonde nasogastrique, le 1^{er} jour à la dose de 50 mL dilués dans 200 mL d'eau ou de jus de fruits chez les enfants < 6 ans et de 100 mL dilués dans 400 mL chez les enfants > 6 ans, les jours suivants à demi-dose [18.30].

En cas de SÖID complet, il est possible de débuter le même traitement en l'absence de vomissements. En cas d'échec ou d'emblée en cas de vomissements bilieux, l'hospitalisation est nécessaire pour débuter une réhydratation intraveineuse et une aspiration par sonde nasogastrique. La Gastrografine®, qui est radio-opaque, peut être utilisée en lavements à la dose de 100 mL dilués dans 4 volumes d'eau. Il est possible d'en suivre sous amplificateur de brillance la progression sous une pression hydrostatique jusqu'à son arrivée dans l'iléon terminal. Il convient d'être prudent car il a été rapporté des complications à type de choc, perforation et d'entérocolite ulcéronécrosante. Il a été également proposé l'instillation de Gastrografine® dans l'iléon terminal par coloscopie. Ces différents traitements rendent la prise en charge chirurgicale très rarement nécessaire [18.30]. Avant d'envisager une résection iléocœcale chirurgicale, il est possible de réaliser un lavement à la Gastrografine® par entérotomie.

La prévention des récives repose sur une hydratation adaptée à la température extérieure et aux activités physiques, une bonne observance de l'opothérapie pancréatique, et l'utilisation de PEG *per os* à la dose

de 0,5-1 g/kg/j, sans dépasser 40 g/j, pendant 6 à 12 mois après l'épisode de SÖID.

Constipation

La constipation est observée chez environ un tiers des patients CF et souvent sous-estimée. Elle est plus fréquente en cas d'insuffisance pancréatique et d'antécédents d'IM. Il faut la distinguer du SÖID et éliminer les autres causes de constipation non spécifiques à la mucoviscidose. Contrairement à ce qui est observé dans le SÖID, la constipation n'est pas corrélée aux génotypes sévères [18.31]. Elle associe les symptômes suivants : douleurs abdominales et/ou distension ; depuis les dernières semaines ou mois, diminution du nombre et/ou consistance plus dure des selles ; amélioration des symptômes après prise de laxatifs. Le transit intestinal doit être évalué à chaque consultation, tout comme la présence de fécalomes à la palpation abdominale. La constipation ne doit en aucun cas être traitée ou prévenue par une réduction de la posologie des EP.

Le traitement de la constipation est analogue à celui des patients indemnes de mucoviscidose. Le polyéthylène glycol est volontiers préféré au lactulose, en raison de sa meilleure efficacité et de sa meilleure tolérance, en termes de flatulences et de crampes abdominales.

Prolapsus rectal

La constipation, la diarrhée, les efforts de toux et la malnutrition en sont des facteurs favorisants [18.20]. Une optimisation de la posologie des EP peut contribuer à une amélioration. Une indication chirurgicale peut se discuter de façon exceptionnelle en cas de douleurs invalidantes à la défécation ou d'incontinence associée aux épisodes de prolapsus. Le test de la sueur reste recommandé en présence d'un prolapsus rectal, dans la crainte d'un faux négatif du dépistage néonatal.

Appendicite aiguë

L'appendicite aiguë serait moins fréquente chez les patients CF que dans la population générale, volontiers abâtardie dans son expression clinique initiale par des traitements antibiotiques répétés [18.20]. Le risque de complications est plus élevé en

raison d'un diagnostic tardif : abcès ou péritonite par perforation appendiculaire. L'échographie abdominale peut aider au diagnostic.

Mucocèle appendiculaire

La mucocèle appendiculaire, qui correspond à une dilatation de la lumière appendiculaire avec accumulation endoluminale de matériel mucoïde visqueux, est spécifique de la mucoviscidose. Ce terme regroupe aussi bien des lésions tumorales (bénignes ou malignes) que des tuméfactions purement rétentionnelles, secondaires à l'obstruction de la lumière appendiculaire. Suspectée devant des douleurs abdominales récurrentes et une masse ovoïde et mobile en fosse iliaque droite, en l'absence de signes inflammatoires cliniques ou biologiques, la mucocèle appendiculaire est détectée à l'échographie abdominale avec un appendice distendu (diamètre > 6 mm) par un mucus épaissi, et confirmée par l'intervention chirurgicale [18.12]. L'appendicectomie doit être associée à l'ablation d'une collerette cæcale pour éviter les récurrences. La découverte fortuite d'une mucocèle appendiculaire à l'occasion d'une échographie abdominale réalisée chez un patient CF totalement asymptomatique ne justifie pas d'intervention chirurgicale systématique.

Invagination intestinale aiguë (IIA)

Des invaginations intestinales aiguës (IIA), le plus souvent iléocoliques et rarement iléo-iléales, volontiers récidivantes, sont rapportées chez l'enfant CF, avec un pic de fréquence entre 9 et 12 ans [18.20]. Une incidence d'IIA de 1 % au cours de la mucoviscidose a été estimée dans des publications anciennes, mais ce diagnostic est sans doute méconnu. L'invagination iléocolique est souvent en rapport avec la présence de matières compactes dans l'iléon ou une mucocèle appendiculaire. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'IIA chez un patient CF n'est pas spécifique.

Autres atteintes digestives

Colites à *Clostridium difficile*

Le portage de *Clostridium difficile* est fréquent chez les patients CF, surtout les adolescents et les jeunes adultes, avec ou sans

présence de toxine, et la plupart du temps asymptomatique. La présence de toxines dans les selles avant l'âge de 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale. Le rôle d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons dans la survenue d'une colite à *Clostridium difficile* a été évoqué, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée dans la mucoviscidose [18.32]. Les patients CF les plus touchés en termes de prévalence et de sévérité sont ceux qui ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire [18.33]. Chez ces patients, les récurrences sont fréquentes. Le taux de mortalité rapporté est variable et peut atteindre 50 % dans certaines séries. Le traitement immunosuppresseur semble le principal facteur de risque.

Il est important de porter rapidement le diagnostic de colite à *Clostridium difficile* afin d'éviter les conséquences (choc, sepsis) qui peuvent nécessiter une colectomie en urgence, voire être fatales. L'échographie ou la tomодensitométrie permettent le diagnostic en mettant en évidence un volumineux épaississement des parois coliques.

Le traitement repose en première intention sur le métronidazole *per os* à la dose de 15 mg/kg x 2/j (dose maximale quotidienne : 1,5 g) pendant 10 jours et en cas d'échec ou de récurrence la vancomycine *per os* à la dose de 10 mg/kg x 4/j pendant 10 jours. Certains auteurs ont proposé de traiter le portage de *Clostridium difficile* chez les patients greffés, même asymptomatiques. En cas de colites à *Clostridium difficile* récidivantes chez des patients indemnes de mucoviscidose, l'utilisation d'immunoglobulines par voie intraveineuse a été proposée, tout comme la transplantation de flore intestinale. Aucune expérience de ces traitements n'a été rapportée chez des patients CF.

Maladie coéliqua

L'incidence de la maladie coéliqua serait deux à trois fois plus élevée chez les patients CF que dans la population générale [18.12]. Le taux d'IgA antitransglutaminase peut être augmenté chez les patients CF, même en l'absence des lésions histologiques du grêle, sans doute en raison de perturbations immunitaires favorisées par l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. Le régime sans gluten n'est donc justifié qu'en cas de mise en évidence d'une atrophie villositaire sur les biopsies intestinales perendoscopiques.

Pathologie inflammatoire intestinale – Maladie de Crohn

Le modèle de la souris CF a permis la mise en évidence de lésions inflammatoires du grêle (infiltration par des mastocytes et des neutrophiles), avec activation du système immunitaire et augmentation des lymphocytes et des cytokines circulantes [18.34]. Ces lésions inflammatoires sont favorisées par la dysmotricité et la pullulation microbienne intestinale, mais aussi par la diminution de la fonction anti-inflammatoire des récepteurs PPAR (*peroxisome-proliferator-activated receptors*), secondaire à l'anomalie d'expression de la protéine CFTR. Une étude réalisée chez des patients CF âgés de 11 à 56 ans a montré une élévation de la calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation intestinale, chez la quasi-totalité des patients insuffisants pancréatiques et aucun des patients suffisants pancréatiques [18.35]. La vidéocapsule endoscopique montrait une atteinte iléale ou jéjunale chez 63 % des patients, dont 71 % des patients insuffisants pancréatiques et 46 % des patients suffisants pancréatiques. Les lésions observées étaient diffuses ou localisées, comprenant atrophie villositaire, œdème, érythème, érosions et ulcérations.

La maladie de Crohn serait plus fréquente chez les patients CF que dans la population générale. Son diagnostic n'est pas facile, car maladie de Crohn et mucoviscidose partagent des mécanismes physiopathologiques et des manifestations cliniques, ce qui peut retarder le diagnostic. À titre d'exemple, le dosage des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), évocateurs de maladie de Crohn, a une sensibilité et spécificité qui sont médiocres chez les patients CF. Le traitement, analogue dans ses principes à celui de la maladie de Crohn « commune » justifie un suivi spécialisé, en particulier pour les indications éventuelles de la corticothérapie, des immunomodulateurs et des biothérapies.

Cancers digestifs

Le risque de cancer digestif (œsophage, estomac, foie et voies biliaires, grêle, surtout côlon) est augmenté chez les patients CF, en particulier en cas de traitement immunosuppresseur après greffe pulmonaire ou hépatique [18.12], mais ne semble pas s'exprimer chez l'enfant.

Références

- [18.1] Lacaille F, Lachaux A. Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Paris : Doin, 2010 : 408 p.
- [18.2] Goulet O, Turck D, Vidailhet M. Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique, 2^e édition. Paris : Doin, 2012 : 696 p.
- [18.3] Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1936 ; 56 : 344-99.
- [18.4] Strong TV, Boehm K, Collins FS. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 347-54.
- [18.5] Kreda SM, Davis CW, Rose MC. CFTR, Mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 ; 2 : a009589.
- [18.6] Gelfond D, Ma C, Semler J et al. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 2275-81.
- [18.7] Smith VV, Schäppi MG, Bisset WM et al. Lymphocytic leiomyositis and myenteric ganglionitis are intrinsic features of cystic fibrosis: studies in distal intestinal obstruction syndrome and meconium ileus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 49 : 42-51.
- [18.8] Bijvelds MJC, Jorna H, Verkade HJ et al. Activation of CFTR by ASBT-mediated bile salt absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 ; 289 : G870-9.
- [18.9] Murphy MS, Brunetto AL, Pearson AD et al. Gut hormones and gastrointestinal motility in children with cystic fibrosis. *Dig Dis Sci* 1992 ; 37 : 187-92.
- [18.10] Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. *Am J Pathol* 2012 ; 181 : 499-507.
- [18.11] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M et al. Type of CFTR Mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 153-61.
- [18.12] Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 333-42.
- [18.13] Murphy JL, Wootton SA, Bond SA et al. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 495-500.
- [18.14] Augarten A, Ben Tov A, Madgar I et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status,

pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 20 : 164-8.

[18.15] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002 ; 1 : 51-75.

[18.16] Turck D, Braegger C, Colombo C *et al.* ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016 (*in press*).

[18.17] Smyth RL, Ashby D, O'Hea U *et al.* Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet* 1995 ; 346 : 1247-51.

[18.18] Ng SM, Francini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD003424.

[18.19] Borowitz D, Stevens C, Brettman LR *et al.* International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011 ; 10 : 443-52.

[18.20] Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal disorders in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2016 ; 37 : 109-18.

[18.21] Mendez BM, Davis CS, Weber C *et al.* Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am J Surg* 2012 ; 204 : e21-6.

[18.22] Karimi A, Gorter RR, Sleetboom C *et al.* Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27 : 963-8.

[18.23] Gorter RR, Karimi A, Sleetboom C *et al.* Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 569-72.

[18.24] Dorfman R, Li W, Sun L *et al.* Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: statistical considerations and gene mapping results. *Hum Genet* 2009 ; 126 : 763-78.

[18.25] van der Doef HPJ, Sliker MG, Staab D *et al.* Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 347-9.

[18.26] Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012 ; 47 : 772-81.

[18.27] Efrati O, Nir J, Fraser D *et al.* Meconium ileus in patients with cystic fibrosis is not a risk factor for clinical deterioration and survival: the Israeli Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 173-8.

[18.28] Raia V, Fuiano L, Staiano A. The ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group: defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicenter study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 8.

[18.29] Houwen RHJ, Doef HPJ, Sermet I *et al.* Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 38-42.

[18.30] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011 ; 10 : S24-8.

[18.31] van der Doef HPJ, Kokke FTM, Beek FJA *et al.* Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. *J Cyst Fibros* 2010 ; 9 : 59-63.

[18.32] Pohl JF, Patel R, Zobel JT *et al.* Clostridium difficile infection and proton pump inhibitor use in hospitalized pediatric cystic fibrosis patients. *Gastroenterol Res Pract* 2011 ; 2011 : 345012.

[18.33] Patriarchi F, Rolla M, Maccioni F *et al.* Clostridium difficile-related pancolitis in lung-transplanted patients with cystic fibrosis. *Clin Transplant* 2011 ; 25 : E46-51.

[18.34] Munck A. Cystic fibrosis: Evidence for gut inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2014 ; 52 : 180-3.

[18.35] Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E *et al.* Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 304-8.

Autres insuffisances pancréatiques exocrines

Hugues Piloquet

Points essentiels

- En dehors de la mucoviscidose, l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est rare chez l'enfant.
- Le tableau typique d'IPE s'exprime par une diarrhée chronique dès les premières semaines de vie, souvent associée à un retard pondéral, puis statural.
- Le diagnostic, suspecté par la clinique, est confirmé par les méthodes indirectes, dosage de la stéatorrhée ou, plus spécifique, de l'élastase fécale.
- Les causes d'IPE chez l'enfant sont constitutionnelles ou acquises. Les causes constitutionnelles, prédominantes, sont représentées par les syndromes congénitaux : principalement les lipomatoses pancréatiques (syndrome de Schwachman et syndrome de Johanson-Blizzard) et l'atrophie fibreuse du pancréas (syndrome de Pearson). Dans ces trois entités, l'IPE ne représente qu'un des aspects de la maladie qui touche plusieurs organes dès la période embryonnaire.
- Dans les syndromes congénitaux, l'exploration radiologique, notamment la résonance magnétique nucléaire, permet de préciser l'atteinte pancréatique en différenciant lipomatose et atrophie.
- Les causes acquises sont le plus souvent la conséquence d'une exérèse chirurgicale partielle du pancréas, du fait d'une malformation ou d'une tumeur.
- Le traitement de l'IPE repose sur l'enzymothérapie substitutive de dernière génération (enzymes gastro-protégées),

ooo

donnée avant chaque repas et adaptée à la réponse clinique (disparition de la diarrhée). Le maintien d'un état nutritionnel satisfaisant nécessite l'adaptation des apports protéiques et énergétiques (lipidiques) et la prévention des carences vitaminiques liposolubles (A, D, E, K).

Le pancréas est une glande à double composante, endocrine (sécrétion d'insuline) et exocrine (sécrétion duodénale des enzymes pancréatiques). La production normale d'enzymes pancréatiques est très excédentaire par rapport aux besoins physiologiques. L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) ne s'exprime, en effet, qu'en cas de réduction majeure de la sécrétion des enzymes pancréatiques (> 98 %). Chez l'enfant, l'IPE est rare en dehors de la mucoviscidose (voir chapitre 18). Sa cause est constitutionnelle ou acquise.

Insuffisance pancréatique exocrine

Tableau clinique

Diarrhée chronique

La diarrhée chronique est le principal symptôme clinique de l'IPE. Le pancréas exocrine joue un rôle essentiel dans la digestion des macronutriments, en particulier des protéines et des graisses. En cas d'IPE, les protéines et les graisses incomplètement digérées ne peuvent être absorbées de façon adéquate au niveau de l'intestin grêle. La diarrhée qui en résulte est franche avec plusieurs selles par jour, d'aspect variable, souvent grasses et fétides. Cette diarrhée survient dès les

premières semaines de vie dans les syndromes congénitaux. Les signes sont plus nets chez le nourrisson (car il a des apports en graisse proportionnellement plus élevés que chez l'enfant plus âgé) et peuvent s'associer, à cet âge, à d'autres manifestations digestives (vomissements, douleurs abdominales, ballonnements).

Retard de croissance

Le retard de croissance staturopondéral est secondaire au déficit énergétique lié aux pertes fécales, qui ralentit la prise de poids, puis la croissance staturale, et peut conduire, en l'absence de traitement, à des tableaux de dénutrition sévère.

Explorations biologiques

La méthode diagnostique de référence de l'IPE est le dosage direct des enzymes pancréatiques au niveau du duodénum sous stimulation (repas test ou sécrétine/cholécystokinine). Elle nécessite la mise en place d'une sonde duodénale, sous contrôle radiologique, et elle est donc difficile à réaliser, surtout chez l'enfant. Cette technique a été remplacée par des tests indirects non invasifs, le dosage de la stéatorrhée et le dosage de l'élastase fécale. La baisse des taux de vitamines liposolubles, en particulier de la vitamine A et E, est très évocatrice d'une IPE.

Stéatorrhée

L'excrétion anormale de graisses dans les selles peut se mesurer de deux façons. Le coefficient d'absorption des graisses prend en compte le rapport entre la stéatorrhée et les apports alimentaires en graisses de l'enfant (pathologique si $> 15\%$ chez le moins de 6 mois, et $> 7\%$ chez le plus de 6 mois). Le dosage de la stéatorrhée sur 3 jours consécutifs chez un enfant en régime libre en graisse permet d'augmenter la fiabilité du test. Un taux supérieur à 7 g/24 h en moyenne est considéré comme pathologique. La limite de ce dosage est le recueil de selles souvent difficile du fait du caractère liquide des selles et de l'âge de l'enfant (nourrisson).

Élastase fécale

L'élastase, exclusivement produite par les cellules acineuses du pancréas exocrine, est une enzyme protéolytique qui dégrade l'élastine sécrétée par le pancréas et les polynucléaires neutrophiles au cours d'états inflammatoires. L'élastase n'est pas métabolisée au cours du

transit intestinal et son dosage, de réalisation simple (un seul échantillon de selles), est donc un bon reflet de la sécrétion pancréatique exocrine. Sa stabilité, même à température ambiante, facilite également les conditions de dosage (conservation des échantillons, transport). L'élastase fécale augmente après la naissance pour atteindre les valeurs adultes dès 3 jours de vie. Chez le nouveau-né prématuré (moins de 28 semaines d'aménorrhée), les valeurs sont faibles dans les deux premières semaines de vie, puis les valeurs augmentent rapidement [19.1]. La sensibilité de l'élastase fécale a été validée dans les différentes pathologies responsables d'IPE. Des valeurs supérieures à 200 µg/g de selles indiquent une fonction pancréatique exocrine normale. Les valeurs inférieures à 100 µg/g de selles définissent l'IPE (sensibilité de 98 %). Entre 100 et 200 µg/g de selles, les résultats sont à interpréter en fonction du contexte clinique et nécessitent un contrôle ou l'utilisation d'une autre méthode indirecte (stéatorrhée, par exemple). L'élastase fécale est habituellement sévèrement diminuée ($< 100\text{ µg}$) dans les IPE d'origine congénitale [19.2].

Imagerie

Tomodensitométrie

La tomodensitométrie pancréatique retrouve une atrophie pancréatique avec diminution du volume de la glande et accentuation de la lobulation des contours. Une densité hétérogène avec un aspect moucheté évoque une lipomatose : les zones hypodenses correspondent aux îlots graisseux et les zones hyperdenses au parenchyme normal [19.3].

Résonance magnétique nucléaire

Dans la lipomatose, le pancréas apparaît en résonance magnétique nucléaire de taille normale ou de petite taille, l'intensité du signal est celle de la graisse, avec quelques foyers de parenchyme au sein de la glande. Les images peuvent toutefois être subnormales chez certains patients [19.4]. L'aspect typique de la lipomatose se différencie de celui de l'atrophie fibreuse du pancréas avec une glande de petit volume.

Traitement de l'IPE

Le traitement de l'IPE est décrit dans ses principes et sa réalisation dans le chapitre consacré à la mucoviscidose (voir chapitre 18) [19.5].

Lipomatoses pancréatiques - Syndromes congénitaux

Syndrome de Shwachman-Diamond

Le syndrome de Shwachman-Diamond (SBS) représente la deuxième cause d'IPE chez l'enfant après la mucoviscidose, avec une incidence environ 20 fois plus faible (incidence estimée : 1/50 000 naissances). Cette maladie autosomique récessive associe plusieurs entités, dont l'expression respective varie d'un patient à l'autre : IPE, neutropénie cyclique, prédisposition aux infections et aux complications hématologiques, et atteinte osseuse, sous la forme d'une chondrodysplasie métaphysaire. La petite taille est fréquente, parfois sévère inférieure à 1,50 m. Pratiquement tous les patients rencontrent des difficultés d'apprentissage scolaire. La cause de ce syndrome a été identifiée puisque 90 % des patients présentent des mutations du gène *SBDS* (*Shwachman-Bodian-Diamond syndrome*), situé dans la région centromérique du chromosome 7. La protéine *SBDS*, dont le rôle n'a pas été parfaitement élucidé, est une protéine ribosomale impliquée dans le métabolisme des ARN [19.6].

Atteinte digestive

Les patients atteints de SBS présentent une IPE dans la quasi-totalité des cas, qui s'exprime dès la naissance ou dans les premières semaines (90 % avant 6 mois de vie) (fig. 19.1 et 19.2). De façon non expliquée, la fonction pancréatique exocrine s'améliore progressivement chez 50 % des malades [19.7]. Des anomalies intestinales associées ont été récemment décrites, avec atrophie villositaire partielle et inflammation duodénale chez 50 % des patients, qui pourraient contribuer au tableau de malabsorption digestive, notamment chez le nourrisson [19.8].

Une hépatomégalie est retrouvée chez 15 % des malades, tandis que 50 à 75 % d'entre eux présentent des anomalies biologiques (augmentation modérée des transaminases à 2-3 fois la normale). Ces anomalies biologiques s'accompagnent de modifications anatomiques avec une inflammation portale et périportale, et une stéatose. L'atteinte hépatique a été décrite chez des patients jeunes. L'évolution de l'atteinte hépatique semble plutôt favorable avec amélioration



Figure 19.1 Hypodensité du pancréas (flèches) au scanner sans injection chez un enfant ayant un syndrome de Shwachman.



Figure 19.2 Échographie montrant une hyperéchogénicité pancréatique chez un enfant présentant un syndrome de Shwachman.

au fil des années et normalisation des anomalies cliniques et biologiques.

Anomalies hématologiques

Les manifestations hématologiques du SBS sont la neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1\,500 \times 10^9/L$), présente dans 88 à 100 % des cas. Un tiers des malades présentent une neutropénie chronique, et deux tiers une neutropénie intermittente. L'atteinte d'autres lignées cellulaires est fréquente (thrombocytopénie dans 24 à 88 %, anémie chez plus de 80 %). Les patients atteints de SBS peuvent développer un syndrome myélodysplasique, lui-même à risque de leucémie aiguë myéloblastique. Ces complications font toute la gravité du syndrome de Shwachman et nécessitent une surveillance systématique de la numération formule 2 à 4 fois par an [19.9]. Le facteur de croissance hématopoïétique G-CSF est parfois utile.

Prédisposition aux infections

Il existe une plus grande susceptibilité aux infections bactériennes, virales ou fongiques, en particulier aux infections ORL (otites moyennes aiguës, sinusites), pulmonaires, cutanées et osseuses, et aux septicémies. Elle s'explique par la neutropénie et une anomalie du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Anomalies osseuses

La chondrodysplasie métaphysaire touche principalement les os longs et les jonctions chondrocostales. Une atteinte costale sévère peut être responsable d'une détresse respiratoire néonatale et d'une insuffisance respiratoire chronique restrictive chez le nourrisson. Un trouble du renouvellement osseux peut conduire à une ostéoporose. D'autres anomalies malformatives ont été décrites (doigts surnuméraires, syndactylies).

Syndrome de Johanson-Blizzard (JBS)

Le syndrome de JBS est une affection autosomique récessive décrite en 1971. L'origine du JBS a été identifiée par Zenker en 2005 par la mise en évidence de mutations du gène *UBR1* situé sur le chromosome 15 [19.10]. *UBR1* est un gène qui code pour une ubiquitine ligase E3, impliquée dans la dégradation des protéines endogènes par le protéosome cellulaire. *UBR1* est très exprimée par les cellules pancréatiques, expliquant probablement l'absence ou la disparition massive des cellules acineuses dès la vie fœtale et leur remplacement par des adipocytes, réalisant le tableau de lipomatose pancréatique précoce [19.11].

Ce syndrome rare (23 cas publiés) associe typiquement une IPE sévère et une dysmorphie très caractéristique, avec une aplasie ou une hypoplasie plus ou moins marquée des ailes du nez. Des anomalies cutanées sont fréquentes, à type d'aplasie du cuir chevelu situé sur la ligne médiane. Une fente labiale ou palatine peut être associée ainsi que des anomalies oculaires (colobomes iriens) [19.12]. Les autres signes possibles sont une petite taille, une microcéphalie, un retard mental, une hypothyroïdie, un hypopituitarisme, une oligodontie (absence de dents définitives) et une surdité. D'autres malformations sont souvent associées, en particulier, anorectales, génito-urinaires et cardiaques.

Du fait de l'atteinte de nombreux organes, l'expression phénotypique est variable d'un enfant à l'autre [19.13].

Atrophie fibreuse du pancréas – Syndrome de Pearson

Le syndrome de Pearson (*Pearson marrow-pancreas syndrome*) est une maladie décrite en 1979, sévère, d'évolution souvent fatale avant l'âge de 3 ans, du fait des risques septiques, des crises métaboliques avec acidose lactique ou encore de l'insuffisance hépatocellulaire, causée par des mutations de l'ADN mitochondrial. Il associe, en période néonatale une IPE, une acidose métabolique, et des anomalies hématologiques : anémie centrale sévère, neutropénie et thrombopénie variables. Le médullogramme retrouve des précurseurs vacuolés associés à des sidéroblastes en couronne. Le tableau d'IPE sévère s'associe à un pancréas atrophique, siège d'une fibrose étendue [19.14]. Une greffe de moelle osseuse précoce pourrait constituer un traitement de cette maladie [19.15].

Autres syndromes congénitaux

Déficits enzymatiques constitutionnels

Plusieurs observations sur un déficit en enzyme(s) pancréatique(s) ont été rapportées, dont le diagnostic a reposé sur le dosage direct au niveau duodénal. Ainsi, ont été identifiés le déficit en lipase (s'exprimant par une stéatorrhée sévère), le déficit en colipase, et le déficit combiné en lipase-colipase [19.14].

Trois syndromes constitutionnels incluant une IPE ont été rapportés à des mutations de gènes identifiés. Le premier implique le gène *COX412* (mutations), maladie décrite chez 4 patients qui associe anémie par dysérythropoïèse, hyperostose au niveau du crâne et IPE. L'agénésie congénitale du pancréas a été décrite chez une cinquantaine de malades ; elle peut s'associer à des anomalies biliopancréatiques, un diabète néonatal, une polysplénie. Les gènes impliqués sont le gène *PDX1*, codant pour le facteur *IPF1* (*insulin promoter factor-1*), et le gène *PTF1A*, avec souvent une association d'atrophie cérébelleuse (tab. 19.1).

Tableau 19.1 Diagnostic des insuffisances pancréatiques exocrines congénitales (d'après [19.11]).

Maladie	OMIM* database	Présentation clinique	Génétique	Transmission	Fréquence
Syndrome de Shwachman-Diamond	219700	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie, chondrodysplasie métaphysaire	<i>SDBS</i> mutations	Autosomique récessive	Estimée 1/300 000
Syndrome de Johanson-Blizzard	260400	Oligodontie, hypoplasie nasale, hypoplasie du scalp, imperforation anale, surdité	<i>UBR1</i> mutations	Autosomique récessive	Estimée 1/250 000 [19.10]
Syndrome de Pearson	557000	Anémie centrale	Délétions ADN	Mitochondriale	1/1 000 000
IPE anémie centrale hyperostose	612714	Anémie dysérythropoïèse	<i>COX412</i> mutations	Autosomique récessive	4 cas décrits
Agénésie congénitale du pancréas	260370	Diabète néonatal, RCIU	<i>IPF1</i> mutations	Autosomique récessive	Moins de 50 cas décrits
Agénésie pancréatique et cérébelleuse	609069	Diabète néonatal, RCIU, agénésie cérébelleuse	<i>PTF1A</i> mutations	Autosomique récessive	Moins de 50 cas décrits

* OMIM™ : Online Mendelian Inheritance in Man ; IPE : insuffisance pancréatique exocrine ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Atteinte précoce associant IPE et diabète

Une publication récente a décrit un syndrome associant IPE sévère, diabète insulino-dépendant, hyperpilosité et hyperpigmentation chez deux sœurs dans un contexte de consanguinité des parents. Ce nouveau syndrome correspondrait selon les auteurs à une dysrégulation immunitaire, conduisant à une inflammation chronique au niveau de plusieurs organes [19.16]. Des mutations du gène *CEL* (*carboxy ester lipase*) ont permis d'expliquer l'atteinte mixte endocrine et exocrine de sujets jeunes dans deux familles [19.17].

Insuffisances pancréatiques exocrines post-chirurgicales

Certaines interventions chirurgicales pour malformations ou tumeurs du pancréas peuvent conduire à une réduction importante

du volume de la glande et à une diminution de la production d'enzymes, responsables d'une IPE secondaire. Du fait de la surveillance clinique postopératoire, le diagnostic en est rapide. Dans une série italienne de 20 patients âgés de moins de 18 ans, opérés pour des tumeurs pancréatiques principalement bénignes, les auteurs retrouvaient 4 patients présentant une IPE secondaire [19.18]. Afin d'éviter ce risque, les chirurgies reconstructrices préservant au maximum le parenchyme pancréatique doivent être privilégiées chez l'enfant [19.19].

Conclusion

L'insuffisance pancréatique exocrine est rare chez l'enfant. Elle survient principalement dans des syndromes congénitaux complexes nécessitant une approche multidisciplinaire. Le traitement enzymatique substitutif permet de corriger facilement le déficit enzymatique et de traiter les symptômes digestifs.

Références

- [19.1] Nandhakumar N, Green MR. Interpretations: how to use faecal elastase testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010 ; 95 : 119-23.
- [19.2] Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z *et al.* Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 277-80.
- [19.3] Nijs EL, Callahan MJ. Congenital and developmental pancreatic anomalies: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007 ; 28 : 395-401.
- [19.4] Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR *et al.* Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene. *J Pediatr* 2008 ; 152 : 434-6.
- [19.5] Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T *et al.* Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *Core Evid* 2012 ; 7 : 77-91.
- [19.6] Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 ; 23 : 233-48.
- [19.7] Stormon MO, Ip WF, Ellis L *et al.* Evidence of a generalized defect of acinar cell function in Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 8-13.
- [19.8] Shah N, Cambrook H, Koglmeyer J *et al.* Enteropathic histopathological features may be associated with Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Pathol* 2010 ; 63 : 592-4.
- [19.9] Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J *et al.* Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011 ; 1242 : 40-55.
- [19.10] Zenker M, Mayerle J, Lerch MM *et al.* Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nature Genet* 2005 ; 37 : 1345-50.
- [19.11] Rezaei N, Sabbaghian M, Liu Z *et al.* Eponym : Johanson-Blizzard syndrome. *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 179-83.
- [19.12] Hwang CS, Sukalo M, Batygin O *et al.* Ubiquitin ligases of the N-end rule pathway: assessment of mutations in UBR1 that cause the Johanson-Blizzard syndrome. *PLoS One* 2011 ; 6 : e24925.
- [19.13] Elting M, Kariminejad A, de Sonnaville ML *et al.* Johanson-Blizzard syndrome caused by identical UBR1 mutations in two unrelated girls, one with a cardiomyopathy. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A : 3058-61.
- [19.14] Wilschanski M. Exocrine pancreatic dysfunction. Other hereditary and acquired disorders. In : Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O *et al.*, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*, vol 2. Hamilton : BC Decker Inc, 2008 : 1251-3.
- [19.15] Tumino M, Meli C, Farruggia P *et al.* Clinical manifestations and management of four children with Pearson syndrome. *Am J Med Genet A* 2011 ; 155A : 3063-6.
- [19.16] Hussain K, Padidela R, Kapoor RR *et al.* Diabetes mellitus, exocrine pancreatic deficiency, hypertrichosis, hyperpigmentation, and chronic inflammation: confirmation of a syndrome. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 : 193-7.
- [19.17] Raeder H, Johansson S, Holm PI *et al.* Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 54-62.
- [19.18] Marchegiani G, Crippa S, Malleo G *et al.* Surgical treatment of pancreatic tumors in childhood and adolescence: uncommon neoplasms with favorable outcome. *Pancreatol* 2011 ; 11 : 383-9.
- [19.19] Fisher JC, Kuenzler KA, Bodenstein L *et al.* Central pancreatectomy with pancreaticogastrostomy in children. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 740-6.

Pancréatites aiguës et chroniques

Jacques Sarles

Points essentiels

- Les pancréatites sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte mais sans doute pas aussi rares que cela a longtemps été affirmé.
- Il faut distinguer les pancréatites aiguës (PA), qui correspondent à un phénomène inflammatoire presque toujours réversible, des pancréatites chroniques (PC), qui évoluent vers la fibrose irréversible. La réalité du concept de PA récurrente est discutée.
- Les causes de PA sont nombreuses et très diverses. Leur gravité est généralement moins grande que chez l'adulte, mais il existe peu d'outils d'évaluation de cette gravité.
- Les traitements sont essentiellement symptomatiques.
- Les kystes pancréatiques sont les complications les plus fréquentes. Ils peuvent le plus souvent être drainés par voie endoscopique lorsque leur taille l'exige.
- Les PC de l'enfant sont principalement d'origine génétique (pancréatites héréditaires). De nombreuses mutations de gènes très divers mais qui concernent tous la sécrétion enzymatique ou hydroélectrolytique du pancréas ont été identifiées. Elles ne concernent cependant que la moitié des patients suspects.
- Les PC se manifestent par des poussées aiguës qui, au début, peuvent être prises pour des PA récidivantes.

ooo

→ Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique des PC génétiques : l'évolution vers l'insuffisance pancréatique exocrine est donc inéluctable et éventuellement vers le diabète.

→ La pancréatite auto-immune a une place à part. Elle semble exceptionnelle chez l'enfant.

Les pancréatites ont longtemps été considérées comme des maladies rares chez l'enfant. Cependant, la publication au cours des dernières années de nombreuses séries pédiatriques, dont certaines de plusieurs centaines de cas, suggère que leur incidence a augmenté ou, plus probablement, qu'elle a été longtemps sous-estimée.

Définitions, concepts et classifications

Depuis une quinzaine d'années, de nombreux articles consacrés aux pancréatites de l'adulte présentent ces maladies inflammatoires du pancréas comme un *continuum* allant de la pancréatite aiguë (PA) à la pancréatite chronique (PC) en passant par la pancréatite aiguë récurrente (PAR). Ce schéma physiopathologique relie les différentes situations cliniques par une logique apparente : quel que soit le facteur déclenchant, une première poussée de pancréatite (théorie de la PA sentinelle) provoque un phénomène de nécrose qui recrute des macrophages et, par le biais de cytokines, active les cellules étoilées du pancréas à l'origine du phénomène de fibrose caractéristique des PC [20.1]. Cette conception, qui n'est pas nouvelle, avait été

mise à l'écart par la classification dite de Marseille-Rome qui, s'appuyant sur des données étiopathogéniques, dissociait PA et PC [20.2]. Elle a été remise en avant à la suite de la découverte de l'anomalie du gène du trypsinogène cationique à l'origine d'une part importante des pancréatites héréditaires (PH) et retenue depuis comme un modèle général englobant toutes les formes de pancréatites. Cependant, comme l'ont récemment souligné Bai *et al.*, le passage de la PA à la PC n'a jamais été documenté chez l'enfant [20.3]. Lorsqu'un diagnostic de PH est porté chez un jeune enfant présentant une première poussée clinique de PA, on constate bien souvent déjà des lésions typiques de PC (dilatation et irrégularité du canal de Wirsung). En outre, une PAR peut très bien correspondre à d'authentiques récurrences de PA liées à une même cause récurrente (microlithiase biliaire, par exemple) ou à des poussées aiguës d'une PC non encore identifiée. Le concept de PAR ne semble donc pas correspondre à une entité justifiant d'être individualisée. C'est pourquoi nous préférons utiliser dans ce chapitre la classification de Marseille-Rome qui n'est d'ailleurs pas incompatible avec la tentative très récente d'un groupe pédiatrique nord-américain de redéfinir les termes de PA, PAR et PC sur des bases purement cliniques, sans préjuger du lien évolutif possible entre ces trois formes [20.4].

La PA est liée à un phénomène inflammatoire de la glande pancréatique et éventuellement des tissus périphériques. Elle peut survenir sur un organe sain ou bien siège de lésions préalables (PC notamment). Elle peut récidiver mais si le facteur causal a disparu, et en l'absence de complications (kystes), la guérison complète clinique, morphologique et fonctionnelle, ou le retour à l'état antérieur, sont la règle.

La PC est définie par la présence de lésions inflammatoires caractérisées par la destruction du tissu exocrine, la présence de fibrose et, à un stade évolué de la maladie, une atteinte du tissu endocrine. Au début de l'évolution, il existe fréquemment des poussées aiguës de la maladie dont le caractère récurrent doit être évocateur. On doit distinguer les pancréatites obstructives des maladies sécrétoires du pancréas exocrine. Les premières surviennent en amont d'une sténose d'un canal pancréatique, épargnant le reste du parenchyme de la glande. Les lésions au sein de la zone concernée sont homogènes et régulières. Elles peuvent plus

ou moins régresser après levée de l'obstacle. Dans les PC par anomalie sécrétoire, dont le modèle pédiatrique est la mucoviscidose, les lésions concernent toute la glande mais s'y distribuent de manière hétérogène. Elles évoluent plus ou moins rapidement vers l'apparition de calcifications en fonction du mécanisme en cause.

Les pancréatites auto-immunes (PAI) sont à la frontière de ces deux entités et seront traitées à part.

Pancréatites aiguës

Étiopathogénie

Les causes des pancréatites aiguës (PA) de l'enfant sont nombreuses et sensiblement différentes de celles de l'adulte (tab. 20.1). Leur importance relative est difficile à estimer car selon les séries les prévalences sont très différentes, biaisées par l'intérêt des auteurs et le caractère rétrospectif des études. Malgré les progrès récents des moyens d'investigation et le développement des centres de gastroentérologie pédiatrique, le pourcentage de PA idiopathiques reste élevé, entre 13 et 34 % [20.3].

Tableau 20.1 Principales causes des pancréatites aiguës de l'enfant.

Traumatisme abdominal
Lithiase biliaire
Maladies générales <ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux disséminé • Purpura rhumatoïde • Maladie de Kawasaki
Infections <ul style="list-style-type: none"> • Oreillons, Coxsackie, tous virus • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Toxiques <ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes • Asparaginase • Acide valproïque • Azathioprine
Métaboliques <ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie • Hypertriglycéridémie • Acidémie méthylmalonique
Autres <ul style="list-style-type: none"> • Dénutrition-renutrition • Pancréas divisum ?

La connaissance des mécanismes pathogéniques vient de modèles expérimentaux animaux dans lesquels la PA est provoquée par des substances (céruléine) ou des régimes n'ayant rien en commun avec les causes connues de PA chez l'Homme. Par ailleurs, les causes de PA en pathologie humaine étant extrêmement diverses, il est peu probable qu'elles procèdent toutes d'un même mécanisme. Quoi qu'il en soit, il est actuellement admis que le phénomène initial est l'activation inappropriée du trypsinogène en trypsine dans la cellule acineuse, rendue possible par la défaillance des systèmes de protection que sont la synthèse de trypsine sous sa forme inactive de trypsinogène, la membrane des grains de zymogène, l'inhibiteur de Kazal (SPINK1), la méso-trypsine, l'alpha1-antitrypsine, et la faible concentration intracellulaire de calcium ionisé [20.5-20.7]. Cette activation provoque l'autodigestion de la glande par activation en chaîne de toutes les proenzymes pancréatiques et, par conséquent, la libération d'autres enzymes agressives comme les enzymes lysosomiales, l'activation du complément et la fibrinolyse. L'altération de l'endothélium vasculaire permet le passage dans le sang des enzymes pancréatiques, marqueurs de la maladie, et entraîne la libération de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires. Cet « embrasement » peut se limiter à la glande pancréatique ou s'étendre à d'autres organes (poumon, rein), et conduire à un syndrome de dysfonctionnement multi-organe. L'infection, qui vient secondairement aggraver cette première phase dans environ 10 % des PA chez l'adulte, est plus rare chez l'enfant.

Diagnostic

La douleur abdominale est présente chez 80 à 95 % des enfants, d'intensité très variable. De siège généralement épigastrique, son irradiation postérieure, classique chez l'adulte, est rarement observée chez l'enfant. Elle s'accompagne d'une défense ou d'un météorisme abdominal dans un tiers des cas environ. D'autres symptômes doivent être recherchés : fièvre, ictère, ascite, épanchement pleural.

Le diagnostic de PA est confirmé par le dosage des enzymes pancréatiques [20.3]. Si la lipasémie (Nx3) est plus sensible et plus spécifique que l'amylasémie (en raison de l'existence d'une amylase salivaire), il peut être utile de doser ces deux enzymes car

d'authentiques PA avec lipasémie normale ont été rapportées chez l'enfant [20.8]. L'élévation des enzymes pancréatiques dans le sérum est précoce mais peut diminuer, voire disparaître, au bout de quelques jours, même en cas de poursuite de l'inflammation, du fait d'un phénomène de sidération de la synthèse protéique dans la glande. Le taux des enzymes pancréatiques n'a donc pas de valeur pronostique. D'autres marqueurs biologiques ont été testés [20.9], mais l'association douleur abdominale-élévation des enzymes pancréatiques reste la base du diagnostic clinique de PA.

L'imagerie joue également un rôle important [20.10]. L'échographie doit être le premier examen demandé devant toute suspicion de PA, à la recherche d'une hétérogénéité du parenchyme, d'une hypoéchogénicité et d'un élargissement de la glande traduisant l'œdème, ou d'un épanchement péripancréatique. L'échographie a l'avantage d'être très sensible pour la recherche d'une lithias biliaire et de ne pas être irradiante. Elle peut être gênée par la présence de gaz intestinaux ou une obésité. Sa normalité n'écarte nullement le diagnostic de PA. La tomomodensitométrie n'a pas d'indication à la phase initiale de la maladie. Elle devient utile en l'absence d'amélioration en quelques jours voire d'aggravation de la PA, à la recherche d'une nécrose intra ou péripancréatique. Elle est fortement irradiante. La place de l'imagerie par résonance magnétique n'est pas clairement définie chez l'enfant [20.11]. Elle visualise bien les canaux pancréatiques et n'est pas irradiante, mais nécessite souvent une anesthésie générale. Toutes ces techniques d'imagerie sont également très utiles au suivi, notamment en cas d'apparition de kystes. L'expérience pédiatrique de l'échoendoscopie reste trop limitée pour permettre actuellement de définir la place de cet examen dans le diagnostic de pancréatite chez l'enfant. La cholangio-pancréatographie rétrograde (CPRE) n'a pas de place dans le diagnostic de pancréatite.

Évolution et facteurs pronostiques

L'évolution d'une PA de l'enfant dépend évidemment de sa cause, mais également de facteurs endogènes mal connus. Globalement, le pronostic est moins péjoratif que chez l'adulte [20.3]. Dans une série déjà ancienne du Groupe francophone d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatriques

(GFHGNP) portant sur 200 cas de PA, plus de 80 % avaient eu une évolution rapidement et spontanément favorable [20.12]. Moins de 10 % des patients justifient un séjour en secteur de réanimation, généralement pour un état de choc ou un syndrome de dysfonction multi-organe. La mortalité est généralement faible (0 à 10 %) et lorsqu'elle survient au cours de PA compliquant des maladies générales, le rôle de la PA est souvent difficile à préciser. Des kystes (souvent appelés pseudokystes) surviennent dans 10 à 20 % des cas de PA de l'enfant.

La gravité potentielle des PA a incité depuis de nombreuses années à identifier des critères pronostiques. La plupart des scores clinicobiologiques établis chez l'adulte (score de Ranson, score de Glasgow modifié), ne sont pas applicables à l'enfant. L'utilisation du score radiologique de Balthazar (reposant sur les aspects tomodensitométriques chez l'adulte) est également discutée. Le seul score pédiatrique a été élaboré par DeBanto *et al.* [20.13] mais une étude récente a montré que ce score n'avait qu'une sensibilité de 54 % pour prédire la gravité d'une PA [20.14]. Cette même étude a montré que l'augmentation de la calcémie et de l'azotémie à 48 h avait une assez bonne valeur prédictive de la gravité (sensibilité = 83 %, spécificité = 100 %), contrairement à la protéine C-réactive et à l'hématocrite. En pratique clinique, le dosage de la calcémie et de l'azotémie à 48 h du début d'une PA est recommandé.

Traitement

Il faut distinguer le traitement symptomatique du traitement étiologique.

La prise en charge de la douleur est essentielle. Elle ne diffère pas de celle de toute douleur chez l'enfant. Celle-ci doit être régulièrement évaluée par des échelles adaptées à l'âge et traitée selon les paliers classiques. Malgré leur risque théorique de contraction du sphincter d'Oddi, et donc d'aggravation de la PA, il semble que les opiacés puissent être utilisés sans crainte. Aucune mesure destinée à diminuer la sécrétion pancréatique n'a fait la preuve de son efficacité (aspiration nasogastrique, cimetidine ou inhibiteurs de la pompe à protons, atropine, calcitonine, glucagon, somatostatine...). Il n'y a donc pas lieu de les utiliser. Une sonde nasogastrique n'est indiquée qu'en cas de vomissements persistants.

L'alimentation est en général arrêtée dans les premières heures suivant le diagnostic

mais, le maintien d'un bon état nutritionnel ayant maintenant fait la preuve de son importance [20.3], elle doit être reprise dès l'arrêt des douleurs. Si celles-ci persistent ou réapparaissent à la réalimentation, une nutrition par sonde nasogastrique doit être entreprise. Rien n'indique que les solutions élémentaires ou pauvres en lipides aient un avantage sur les mélanges polymériques, ni que la position jéjunale de l'extrémité soit préférable ; chez l'adulte, il a été montré que cette nutrition entérale réduisait les risques de complications [20.5-20.6]. Ce n'est qu'en cas d'échec de celle-ci qu'une nutrition parentérale doit être envisagée. Il est clairement admis aujourd'hui que l'antibiothérapie prophylactique n'a aucune place, notamment chez l'enfant où la surinfection des PA est beaucoup plus rare que chez l'adulte. Ce n'est donc qu'en cas de preuve ou de très forte suspicion de surinfection qu'elle doit être entreprise, si possible guidée par un antibiogramme sinon empirique associant bêtalactamine et métronidazole [20.6, 20.7]. Les formes graves de PA doivent être prises en charge dans un secteur de soins intensifs. La chirurgie pour lavage péritonéal n'est indiquée qu'en cas de nécrose massive infectée.

Les kystes de petite taille asymptomatiques peuvent être surveillés cliniquement et par échographie. Beaucoup régressent spontanément. Les kystes volumineux ou symptomatiques doivent être drainés. Selon la taille du kyste et ses rapports avec l'estomac, ce drainage peut se faire par voie endoscopique (kystogastrostomie), par voie percutanée sous contrôle échographique ou chirurgicalement [20.15, 20.16].

Concernant les traitements étiologiques, il faut bien entendu arrêter tout médicament suspect mais c'est surtout la question d'une lithiase biliaire qui peut se poser. La CPRE avec sphinctérotomie endoscopique, qui est le traitement de choix chez l'adulte, est de plus en plus accessible chez l'enfant [20.17]. Quand ce geste n'est pas possible, la cholécystectomie chirurgicale s'impose. Le choix de sa réalisation en urgence ou en différé n'est pas résolu.

Pancréatites chroniques

Contrairement aux PA, les pancréatites chroniques (PC) constituent le plus souvent une maladie irréversible où la fibrose conduit progressivement à la destruction de la glande exocrine puis endocrine. Plusieurs

études pédiatriques montrent qu'en dehors du cas de la mucoviscidose, l'âge moyen de découverte se situe autour de 9 ans, souvent précédé de nombreuses années de douleurs abdominales inexpliquées. Les PC se révèlent en effet par des crises, analogues en tout point sur le plan sémiologique à des PA, mais récidivantes. Plus rarement, la PC peut être diagnostiquée à un stade présymptomatique, dans le cadre d'une enquête familiale autour d'un sujet atteint de pancréatite héréditaire. Les PC composent un groupe hétérogène sur le plan de leurs mécanismes.

Pancréatites obstructives

Elles résultent de lésions survenant en amont d'un obstacle, qu'il soit primitif (anomalie canalaire constitutionnelle) ou secondaire (tumeur, séquelle de PA ou de traumatisme). C'est une situation qui semble exceptionnelle en pédiatrie. Les lésions sont limitées à l'amont drainé par le canal sténosé. Elles peuvent régresser à la levée de l'obstacle obtenue par dilatation endoscopique, pose de stent ou traitement chirurgical.

Lithiases pancréatiques

Il s'agit de maladies dont le point de départ est une anomalie constitutionnelle de la sécrétion exocrine. La lithiase peut être de nature protéique à l'origine, avec une tendance plus ou moins grande à se calcifier, ou calcique d'emblée. C'est dans ce domaine des pancréatites que les progrès récents ont été les plus importants, grâce aux apports de la génétique [20.18]. La mucoviscidose peut être considérée comme la cause de très loin la plus fréquente des PC de l'enfant (> 95 %). Son mécanisme physiopathologique est en effet celui d'une lithiase pancréatique protéique extrêmement sévère dont l'originalité est de démarrer dès la période fœtale, et d'aboutir dès la naissance à une prévalence d'insuffisance pancréatique exocrine de l'ordre de 60 %. Compte tenu de son importance dans la pathologie pédiatrique, elle est traitée dans le chapitre 18.

Pancréatite héréditaire

Cette affection se caractérise par l'apparition, souvent tôt dans l'enfance (âge médian : 10 ans), de crises récurrentes de pancréatite aboutissant à plus ou moins long terme à une insuffisance pancréatique exocrine. Depuis 1996, un certain nombre d'anomalies

génétiques ont été identifiées à l'origine des pancréatites héréditaires (PH). Il s'agit essentiellement d'anomalies des gènes du trypsinogène cationique (*PRSS1*) (mutations ponctuelles ou duplication génique) et de l'inhibiteur de Kazal (*SPINK1*), mais d'autres gènes accessoires (gènes du trypsinogène anionique, du chymotrypsinogène C et du récepteur sensible au calcium) sont progressivement impliqués, et le gène de la mucoviscidose (*CFTR*) joue également un rôle non négligeable, en marge de la forme typique de la maladie [20.19]. Certains patients hétérozygotes pour la mutation du gène *CFTR* sont en effet à plus haut risque de PC que la population générale. Beaucoup de ces anomalies géniques pouvant théoriquement être responsables d'un gain de fonction de la trypsine, un schéma physiopathologique de la PH a été modélisé dans lequel ce gain d'activité aboutit à un processus d'autodigestion de la glande (fig. 20.1) [20.19]. Il faut cependant noter que la pénétrance des anomalies décrites n'est jamais totale (80 % pour R122H, la mutation la plus fréquente de *PRSS1*) et que certaines mutations clairement associées à des cas de PH n'ont aucune raison d'entraîner un gain de fonction, voire même au contraire. Il faut noter également que des anomalies géniques ne sont actuellement identifiées que dans environ la moitié des cas de PH. Le diabète (26 %, âge médian : 38 ans) et l'adénocarcinome pancréatique (5 %, âge médian : 55 ans) sont les complications les plus graves mais elles ne semblent pas modifier la mortalité par rapport à la population générale.

Dans le pancréas normal, l'activation du trypsinogène (codé par *PRSS1*) en trypsine active, susceptible d'entraîner l'autodigestion de la glande, est limitée par deux phénomènes principaux : l'activité de l'inhibiteur de Kazal (codé par *SPINK1*), qui bloque l'activité de la trypsine activée, et la mésotrypsine, qui dégrade le trypsinogène avec l'aide de la trypsine active (autodégradation). Un gain d'activité trypsique pourrait résulter de mutations de *PRSS1* ou *SPINK1*, aboutissant à l'activation inappropriée de proenzymes de la digestion au sein de la glande pancréatique. Cette hypothèse physiopathologique n'est cependant pas cohérente avec toutes les mutations identifiées.

Pancréatites tropicales

Dans certaines régions tropicales (Amérique du Sud, sud de l'Inde) les PC sont fréquentes et particulières par la précocité de

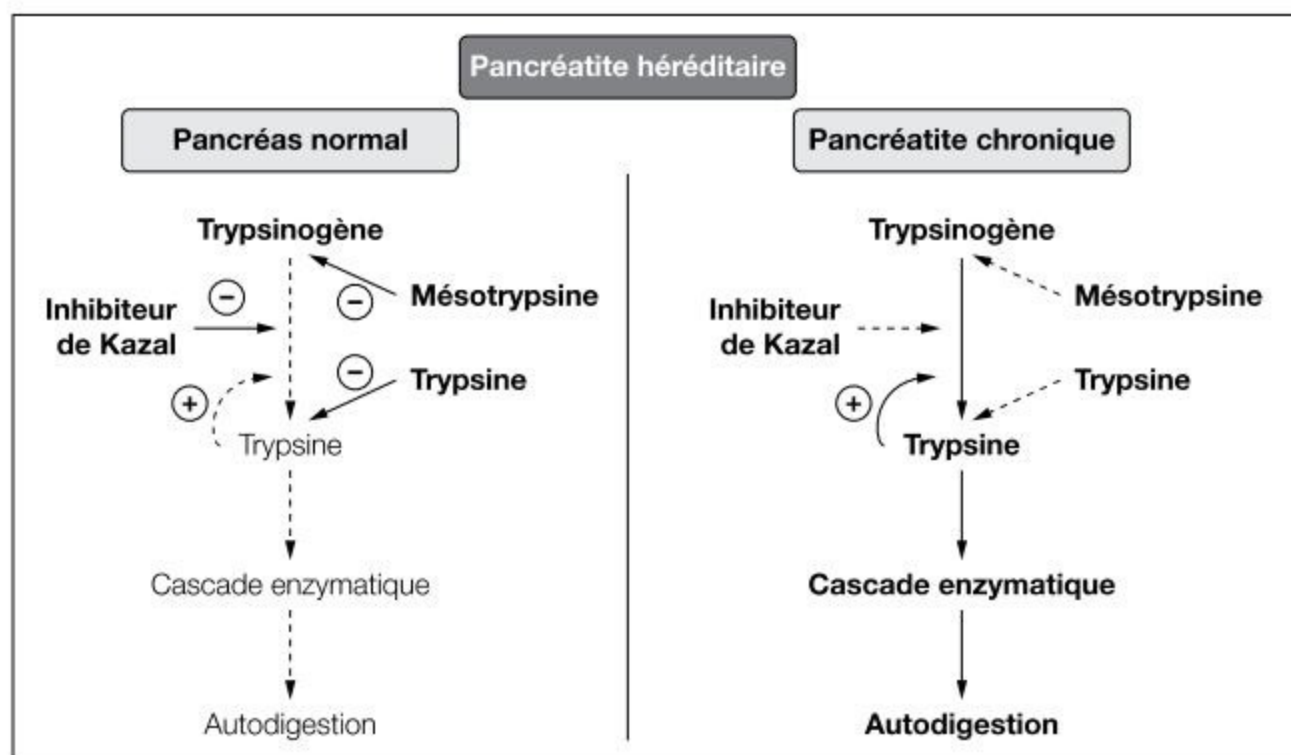


Figure 20.1 Hypothèse physiopathologique des pancréatites chroniques héréditaires par gain d'activité trypsique (d'après [20.18]).

l'âge de début des crises et de la survenue du diabète. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été formulées (consommation de manioc, malnutrition) qui n'ont finalement jamais fait leur preuve. En revanche, une association avec des mutations de gènes précédemment cités dans les PH a été établie dans de nombreuses études [20.20].

Pancréatites auto-immunes

Les pancréatites auto-immunes (PAI) sont probablement exceptionnelles chez l'enfant [20.21]. On en distingue deux types chez l'adulte :

- type 1 : il s'agit d'une forme systémique plus fréquente en Asie (atteinte rénale, salivaire, hépatique, fibrose rétropéritonéale). L'atteinte pancréatique se caractérise par une sclérose lymphoplasmocytaire. Le diagnostic est affirmé par la découverte d'un taux élevé d'immunoglobulines G de type 4 (IgG4) ;
- type 2 : l'atteinte pancréatique y est isolée, sous la forme d'une destruction ductulaire progressive, mais elle peut être associée à une maladie inflammatoire du tube digestif. Le taux plasmatique d'IgG4 est normal.

Ces PAI sont le plus souvent sensibles à la corticothérapie.

Conclusion : stratégie d'investigations d'une pancréatite de l'enfant

Devant un premier épisode de pancréatite, en l'absence d'antécédents familiaux de PH ou d'un aspect de PC à l'imagerie, on doit considérer qu'il s'agit d'une PA, même si on ne trouve aucune cause. En cas de récurrence ou s'il existe dès le premier épisode des antécédents de PH ou un aspect de PC à l'imagerie, il faut faire l'enquête étiologique d'une PC et rechercher une PAI (fig. 20.2).

Références

- [20.1] Schmid RM, Whitcomb DC. Genetically defined models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 2012-5.
- [20.2] Sarles H, Adler G, Dani R *et al.* The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989 ; 24 : 641-2.
- [20.3] Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 262-70.
- [20.4] Morinville VD, Husain SZ, Bai H *et al.* Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 261-5.

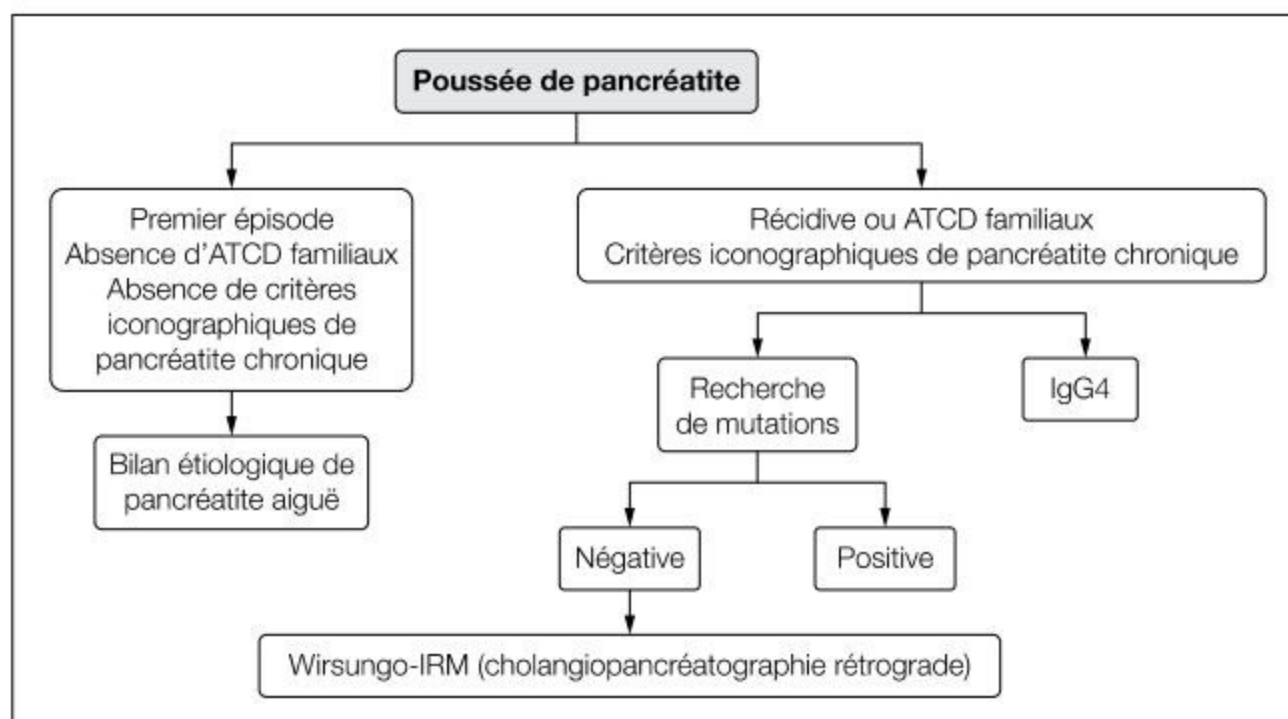


Figure 20.2. Stratégie d'investigations d'une pancréatite chez l'enfant.

[20.5] Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008 ; 371 : 143-52.

[20.6.] Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012 ; 3 : 60-70.

[20.7] Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 2945-59.

[20.8] Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; 37 : 591-5.

[20.9] Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005 ; 362 : 26-48.

[20.10] Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatr Radiol* 2005 ; 35 : 358-73.

[20.11] Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)* 2012 ; 88 : 101-14.

[20.12] Sarles J. Pancreatitis in children: the experience of the French-speaking group of pediatric gastroenterology. 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Jerusalem, May 28-June 1, 1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 20 : 469 (Abstract).

[20.13] DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1726-31.

[20.14] Fabre A, Petit P, Gaudart J et al. Severity scores in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 266-7.

[20.15] Ramesh J, Bang JY, Trevino J et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 56 : 30-5.

[20.16] Makin E, Harrison PM, Patel S et al. Pancreatic pseudocysts in children: treatment by endoscopic cyst gastrostomy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 556-8.

[20.17] Ma MH, Bai HX, Park AJ et al. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 651-6.

[20.18] Derikx MH, Drenth JP. Genetic factors in chronic pancreatitis: implications for diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 ; 24 : 251-70.

[20.19] Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med* 2010 ; 61 : 413-24.

[20.20] Witt H, Bhatia E. Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 ; 9 : 213-26.

[20.21] Gargouri L, Ponsot P, Viala J et al. Recurrent autoimmune pancreatitis in a 10-year-old boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 374-7.

Polypes et polyposes

Jérôme Viala, Anne Munck

Points essentiels

→ Les polypes digestifs sont fréquents chez l'enfant. Deux situations s'opposent : le polype juvénile isolé, lésion colique fréquente responsable de simples rectorragies, et les polyposes qui sont des affections rares présentant un risque important de dégénérescence.

→ La polyadénomatoase familiale (PAF) est la plus fréquente des polyposes. Au sein d'une famille atteinte de PAF, une analyse du gène *APC* doit être proposée.

→ Il est recommandé de débiter la surveillance endoscopique des sujets porteurs d'une mutation *APC* vers 10 ans, voire plus tôt pour des familles avec des cas ayant présenté une dysplasie sévère, voire un carcinome à un jeune âge, devant la découverte de mutations associées à des formes sévères (1309, 1061) et chez des patients symptomatiques quel que soit leur âge.

→ La surveillance des patients présentant une PAF a permis la réduction de la prévalence et de la mortalité des cancers colorectaux.

→ Les polypes du syndrome de Peutz-Jeghers sont responsables d'invagination intestinale aiguë dès le plus jeune âge. La majorité des lésions siègent dans l'intestin grêle ; elles doivent être surveillées par vidéocapsule ou entéro-IRM et réséquées par entéroscopie lorsqu'elles dépassent 10-15 mm.

○○○

→ La polypose juvénile atteint préférentiellement l'estomac et le côlon. Elle se complique essentiellement d'hémorragie digestive, parfois dès la naissance.

→ Les polyposes liées à *phosphatase and tensin homolog (PTEN)* sont exceptionnelles et associent un syndrome malformatif et des lésions cutanées spécifiques.

Les polypes digestifs sont fréquents chez l'enfant. Ils sont observés dans 4 à 12 % des cas au cours des coloscopies pédiatriques [21.1]. Habituellement, il s'agit d'un polype juvénile isolé dont le pronostic favorable ne nécessite pas de surveillance endoscopique. En revanche, les polypes multiples ou récidivants sont caractéristiques des polyposes, dont le risque carcinologique implique un suivi à vie. Entre ces deux extrêmes, certaines lésions peu nombreuses ou récidivantes posent le dilemme d'un suivi prolongé.

Polype juvénile isolé

Dans 53 à 99 % des cas, le polype réséqué par endoscopie chez l'enfant est d'aspect juvénile [21.2]. Cette lésion s'observe plus particulièrement chez le garçon âgé d'environ 5 ans. Dans une étude américaine regroupant 810 enfants porteurs d'au moins un polype, les patients d'origine hispanique ou africaine étaient significativement plus représentés [21.1].

Dans une étude chinoise colligeant 487 enfants chinois, les symptômes associés à la présence d'un polype étaient dominés par les rectorragies (94 %), rarement responsables d'anémie (7 %) et fréquemment

isolées, les autres symptômes tels que douleurs abdominales, prolapsus du polype par l'anus ou diarrhée n'étant observés que dans respectivement 9 %, 9 % et 2 % des cas [21.2]. Le toucher rectal permettait de percevoir la lésion dans 21 % des cas.

La majorité des polypes juvéniles est localisée dans le rectosigmoïde [21.1, 21.2]. Cependant toute suspicion de polype colique impose une coloscopie complète. En effet, une rectosigmoïdoscopie normale n'élimine pas le risque d'un polype, puisque 5 à 11 % des lésions sont observées en amont de l'angle gauche [21.1, 21.2]. Par ailleurs, un polype découvert lors d'une rectosigmoïdoscopie ne pourrait être réséqué par électrocoagulation en l'absence de préparation colique et nécessiterait l'exploration de l'ensemble du côlon pour éliminer toute suspicion de polyposé.

Si la coloscopie est l'outil diagnostique et thérapeutique essentiel (fig. 21.1), l'échographie peut visualiser les polypes dans les cas douteux. Ainsi, 98 % des polypes coliques ont été détectés par échographie chez 352 des enfants de l'étude chinoise [21.2]. Parmi les 7 polypes non diagnostiqués par l'échographie, la majorité des polypes étaient en position cœcale et mesuraient moins de 1 cm.

La coloscopie sous anesthésie générale permet la résection de ces polypes, généralement à l'aide d'une anse à polypectomie par électrocoagulation (anse diathermique). Une injection sous-muqueuse de sérum physiologique (mucosectomie) peut aider à décoller

un polype sessile ou mal placé. Les complications sont rares avec 2 perforations et 1 saignement parmi les 487 polypectomies de la série pédiatrique chinoise [21.2]. La préparation colique doit être de bonne qualité pour faciliter la visualisation des lésions et éviter l'explosion des gaz produits par la flore.

Il est classiquement admis que les patients qui ont bénéficié de l'exérèse d'un polype juvénile isolé ne nécessitent aucun suivi particulier. Cependant, des compartiments adénomateux ont été décrits pour 11 % de ces polypes, ce qui suggère un risque carcinologique [21.1]. De plus, les polypes juvéniles peuvent être multiples dans 16 % des cas [21.1]. Bien que la présence de plus de 5 polypes soit requise pour établir un diagnostic de polyposé juvénile, la littérature ne permet pas de définir le nombre de polypes juvéniles présomptif d'un risque carcinologique accru. Les polypes juvéniles multiples récidivent plus fréquemment (62 %) que les polypes isolés (17 %), et une dysplasie de bas grade a été observée chez 4 % des enfants porteurs de polypes juvéniles récidivants [21.3]. La majorité de ces patients avaient une anomalie des gènes *mothers against decapentaplegic homolog 4* (SMAD4) ou *bone morphogenetic protein receptor 1A* (BMPR1A), ou *phosphatase and tensin homolog* (PTEN). L'ensemble de ces données suggère que la présence de polypes juvéniles multiples ou récidivants justifie une étude génétique et un suivi endoscopique prolongé.

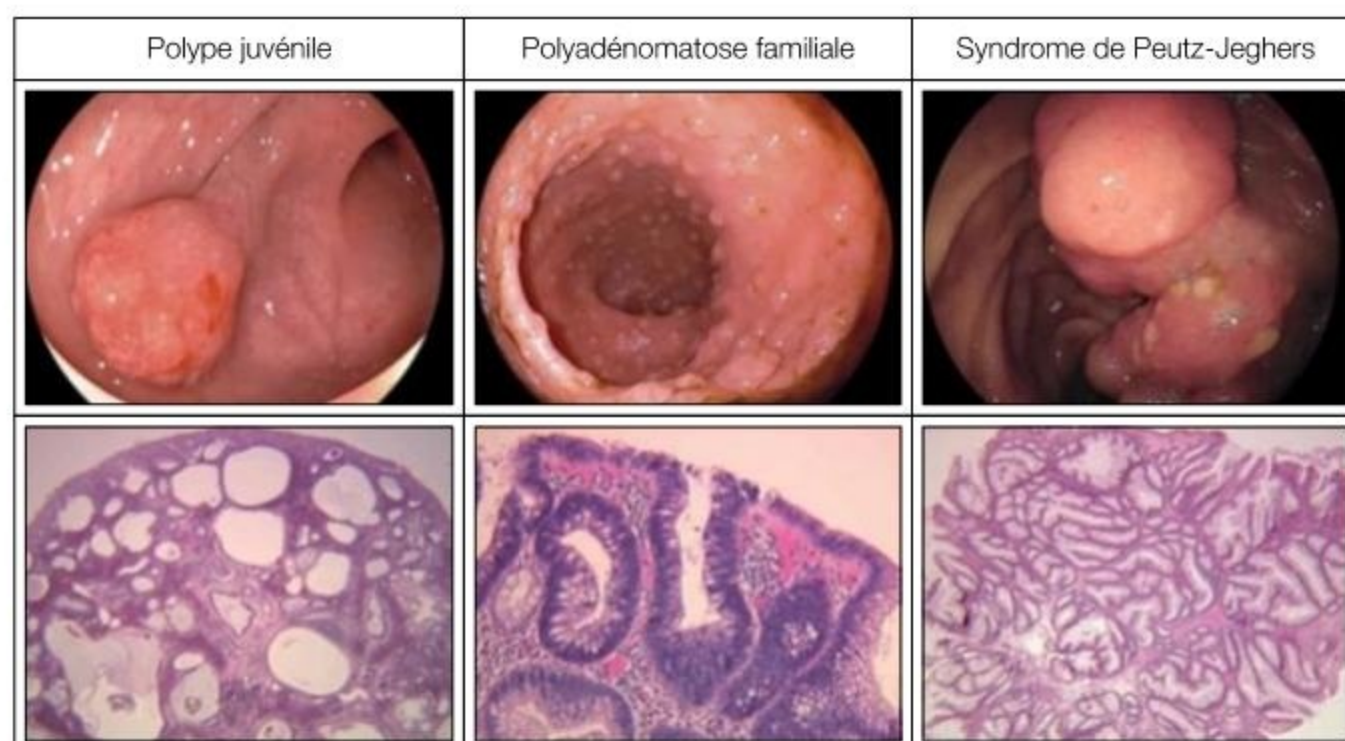


Figure 21.1. Aspects endoscopiques et histologiques des polypes de l'enfant.

Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF), de transmission autosomique dominante, est la plus fréquente des polyposes, avec une incidence estimée à 1 pour 10 000 naissances. Ce syndrome rare est caractérisé par la survenue précoce de nombreux polypes adénomateux (fig. 21.1), qui dégénèrent de façon inéluctable en l'absence de prise en charge et par des pathologies associées extracoliques (polypes gastroduodénaux, lésions rétinienues, ostéomes, tumeurs desmoïdes, hépatiques, cérébrales ou thyroïdiennes).

Présentation clinique

La PAF est une affection du sujet jeune puisque près de 85 % des cas sont reconnus entre 15 et 45 ans ; les deux tiers des patients adultes symptomatiques sont déjà porteurs d'un cancer rectocolique. Le rôle du pédiatre consiste essentiellement à organiser le dépistage d'enfants asymptomatiques dont l'un des parents est atteint [21.4]. Les principaux symptômes sont des rectorragies (73 %), des douleurs abdominales (36 %), une anémie (14 %) ou une diarrhée (14 %) [21.4]. Les tumeurs desmoïdes, les ostéomes costaux, une tumeur cérébrale ou un hépatoblastome peuvent être révélateurs de la PAF (tab. 21.1).

Localisation rectocolique

La PAF est caractérisée par le développement de centaines de polypes sur la totalité du rectum et du côlon. Histologiquement, l'adénome, tumeur épithéliale bénigne, est défini par un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. Il peut s'agir de polypes tubuleux, les plus fréquents, composés de tubes ramifiés relativement réguliers ou avec des replis complexes, de polypes villosités présentant un axe de chorion recouvert de cellules épithéliales dysplasiques dont la base est proche de la musculature muqueuse, ou de polypes tubulovillosités. Le revêtement épithélial de ces polypes présente des anomalies d'architecture, de cytologie et de différenciation regroupées sous le terme de « dysplasie ». L'importance des anomalies cytologiques, architecturales ou de différenciation permet de distinguer les dysplasies légère, modérée ou sévère. La cancérisation, inéluctable dans un délai variable de 10 à 15 ans après l'apparition des adénomes, peut survenir

exceptionnellement chez l'enfant. La topographie des cancers est celle des cancers colorectaux (CCR).

Les critères diagnostiques actuellement adoptés pour la PAF classique reposent sur l'identification d'au moins 100 adénomes colorectaux [21.5]. La forme atténuée de PAF (APAF) associe soit la présence chez au moins 2 membres de la famille de 10-99 adénomes rectocoliques à plus de 30 ans, soit la présence chez un patient de 10-99 adénomes à plus de 30 ans et d'un parent du premier degré avec un CCR et quelques adénomes (à l'exclusion d'un parent ayant plus de 100 adénomes avant 30 ans).

Localisations digestives extracoliques

Plus de 70 % des patients développent des manifestations extracoliques (tab. 21.1) [21.6]. Les polypes jéjunaux ou iléaux sont présents chez 25-60 % des patients mais dégénèrent rarement [21.7-21.9]. La survenue d'adénomes iléaux, confirmée lors des endoscopies post-colectomie, justifie une surveillance régulière [21.5]. La survenue de polypes gastroduodénaux concerne près de 100 % des patients avec le temps ; il s'agit d'adénomes classés selon le score de gravité établi par Spigelman révisé [21.10], qui prend en compte le nombre et la taille des polypes, leur type histologique et la sévérité des lésions dysplasiques. Ils siègent préférentiellement dans la région péri-ampullaire, justifiant la recommandation de réaliser l'examen endoscopique avec un duodénolescope à vision latérale chez l'adulte. Le risque de développer à l'âge adulte un carcinome est de 3 à 5 %. Munck et al. ont rapporté une fréquence de 43 % d'adénomes duodénaux chez l'enfant, tous de grade Spigelman I et présentant une remarquable stabilité pendant un suivi médian de 7 ans [21.4]. Au niveau du fundus sont fréquemment retrouvés des polypes de nature glandulokystiques qui ne présentent aucun potentiel de dégénérescence maligne.

Localisations extradiigestives

Les kystes épidermoïdes ou sébacés, tumeurs bénignes siégeant préférentiellement sur le cuir chevelu, la face ou les extrémités, d'apparition souvent précoce chez le jeune adolescent, peuvent précéder l'adénomateuse rectocolique dans un tiers des cas.

Tableau 21.1. Présentation clinique et génétique des principales polyposes.

	Gène (fréquence)	Âge recommandé de suivi (années)	Incidence	Topographie	Cancers (risque cumulé)	Lésions associées (risque cumulé)
Polyadénomatose familiale	<i>APC</i> (85 %) avec un risque accru entre 1309 et 1061 <i>MUTYH</i> (10-30 %)	10	1/10 000	Côlon ++++ Estomac ++ Duodénum ++ Jéjunum proximal + Iléon +	Côlon (100 %)* Duodénum (5 %) Thyroïde (papillaire) (2 %)* Hépatoblastome (2 %)* Système nerveux central (2 %) (glioblastome, médulloblastome*) Pancréas (< 1 %)	Tumeurs desmoïdes (20 %) Tumeurs surrénales (10 %) Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (60 %) Kystes épidermoïdes, sébacés Exostoses (20 %) Anomalies dentaires (17 %)
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i> (90 %)	8	1/50 000 à 1/200 000	Intestin grêle ++++ Estomac +++ Côlon ++	Sein (54 %)* Côlon (39 %) Pancréas (36 %)* Estomac (29 %)* Ovaire (21 %)* Poumon (15 %) Intestin grêle (13 %) Col (10 %) Utérus (9 %) Testicules (9 %)* Œsophage (0,5 %)	Lentiginose (90-100 %) Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulés
Polypose juvénile	<i>SMAD4</i> (30 %) <i>BMPR1A</i> (30 %) (<i>PTEN</i> dans la forme infantile)	0	1/100 000 à 1/150 000	Côlon ++++ Estomac +++ Intestin grêle ++	Côlon (15 %) Intestin grêle Estomac	Forme infantile : macrocéphalie, hypotonie Syndrome de Rendu-Osler en cas de mutation <i>SMAD4</i>
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i> (80 %)	0	1/200 000 à 1/250 000	Estomac +++ Côlon +++ Œsophage +++ Duodénum ++	Sein Thyroïde (carcinome)* Endomètre Côlon Lymphome Mélanome Carcinome cutané Carcinome de la vésicule biliaire Liposarcome Tumeur de l'ovaire	Lésions cutanéo-muqueuses (voir tab. 21.2) Macrocéphalie (40 %) Acanthose glycogénique œsophagienne
Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	<i>PTEN</i> (60 %)					Macrocéphalie Lipomatose Hémangiomes Macules pigmentées du pénis Macrosomie Myopathie proximale (60 %) Hyperlaxité <i>Pectus excavatum</i> Scoliose (50 %) Retard mental (50 %) Convulsion (50 %)

* : cas rapporté de cancer à l'âge pédiatrique.

Les tumeurs desmoïdes participent grandement à la comorbidité et comortalité de la PAF. Leur survenue est étroitement corrélée au siège de la mutation. Elles se développent au niveau superficiel sur des cicatrices pariétales, ou *de novo* (deltoïde, masséter), ou en profondeur au niveau mésentérique et rétro-péritonéal. Ces tumeurs fibreuses bénignes, non encapsulées, à croissance lente, envahissent les tissus et peuvent comprimer les organes de voisinage (voies biliaires, uretères, intestin). Leur récurrence après exérèse en fait toute la gravité.

Des exostoses ont été décrites au niveau frontal, orbitaire et mandibulaire. Il peut exister des ostéomes qui siègent en regard de la racine des dents, des dents surnuméraires ou incluses.

L'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine siège au centre de la rétine mais n'affecte pas la vision [21.6]. Bilatérale, large ou multiple, elle est pathognomonique de la PAF. Sa présence est très fortement corrélée avec le siège de la mutation.

Des tumeurs malignes extradiigestives sont possibles. Le cancer papillaire de la thyroïde atteint plus particulièrement la femme jeune, et justifie une surveillance clinique régulière, complétée si nécessaire par une surveillance échographique [21.11]. L'hépatoblastome survient chez le nourrisson ou le jeune enfant, et la recherche de mutation du gène APC et une enquête familiale doivent être systématiques dans ce cas. La survenue de tumeurs du système nerveux central de type neuroépithélial (glioblastome, médulloblastome...) est possible et précède souvent le diagnostic de PAF.

Génétique et corrélation génotype-phénotype

La PAF est un syndrome de transmission autosomique dominante, dont l'expressivité est très variable mais la pénétrance quasi totale. Dans 15 à 20 % des cas, la PAF est sporadique par mutation *de novo* lors de la gamétogenèse [21.5]. La descendance des cas sporadiques présente le même risque de transmission que les cas familiaux.

Le gène APC (*adenomatous polyposis coli*) est constitué de 120 000 paires de bases sur 17 exons en 5q21-22 (tab. 21.1). Plus de 800 mutations ont été rapportées avec une certaine corrélation génotype/phénotype. Plusieurs études confirment que la sévérité de la

polypose colique dépend en grande partie du siège de la mutation [21.6]. Trois phénotypes peuvent être individualisés. La forme classique sévère, caractérisée par la présence de milliers de polypes et un âge précoce de cancer à 34 ans, est corrélée aux mutations de la MCR (*mutation cluster region*) entre les codons 1250-1464, avec une gravité particulière pour les « points chauds » 1309 et 1061. La forme classique, avec ses centaines de polypes, est corrélée aux mutations entre les codons 157 (exon 4) et 1595 (exon 15), à l'exclusion de la région MCR. Dix à 15 % de ces formes classiques sont dues à une large délétion génomique. Le type atténué APAF, observé chez 10 % des patients avec moins de 100 polypes colorectaux et des cancers survenant plus tardivement, est lié aux mutations situées avant le codon 157, au-delà du codon 1595 et sur l'exon 9. Pour 30 à 50 % des malades porteurs de PAF ou d'APAF, il n'est pas retrouvé de mutation du gène APC. Des mutations de *MUTYH* (*mutY homolog*, en 1p33-34), transmises de façon autosomique récessive, sont retrouvées chez 10 à 30 % des malades PAF ou APAF [21.6].

L'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine est fortement corrélée aux mutations siégeant entre les codons 311 et 1444. Les tumeurs desmoïdes sont quasi constantes pour des mutations au-delà du codon 1400 [21.6].

La protéine APC, initialement composée de 2 843 acides aminés (310 kDa), apparaît tronquée au cours de la PAF, du fait de l'introduction d'un codon stop par les mutations (décalage du cadre de lecture par délétion ou insertion, mutations non-sens, mutation d'épissage) ou les larges délétions génomiques. Cette protéine tronquée perd ses fonctions de régulation de la croissance cellulaire (diminution de l'apoptose) et d'adhésion cellulaire (dégradation de la bêta-caténine), permettant ainsi l'expression de pro-oncogènes.

Tests génétiques, surveillance endoscopique et attitude thérapeutique

Les recommandations internationales préconisent un conseil génétique pour les familles atteintes de PAF [21.5]. L'identification d'une mutation facilite sa détection chez les apparentés à risque. L'âge idéal pour réaliser ce conseil génétique est délicat à fixer. Les répercussions délétères de l'annonce

suggèrent que l'analyse génétique soit réalisée à un âge où l'enfant peut participer. La consultation avec un conseiller en génétique sera couplée à une consultation avec un psychologue avant la réalisation du prélèvement sanguin.

La surveillance endoscopique des sujets porteurs de la mutation doit débuter dès l'âge de 10 ans, voire plus tôt en cas d'antécédent familial de dysplasie sévère ou de carcinome précoce, de mutations à risque (codons 1309 et 1061) ou de symptômes digestifs. La réalisation d'une rectosigmoïdoscopie initiale est recommandée, la découverte de polypes justifiant une coloscopie ultérieure. Au début de l'évolution, 10 % des enfants n'ont pas de lésion rectosigmoïdienne sans que cela ne remette en cause la surveillance [21.4]. Par la suite, la rectosigmoïdoscopie est répétée tous les 2 ans en l'absence de polype identifié ; une coloscopie est réalisée tous les ans dès l'apparition des premiers polypes jusqu'à la réalisation de la colectomie. Pour les sujets porteurs de mutations APAF, le moindre risque de cancer et la possibilité d'une atteinte colique droite isolée justifient une coloscopie tous les 2 ans après 20 ans. L'endoscopie haute sera réalisée à l'apparition des polypes coliques et tous les 5 ans pour les polypes de grade 1 de Spigelman modifié [21.10].

La colectomie prophylactique doit être réalisée selon le nombre de polypes, leur taille (> 5 mm), la présence de dysplasie de haut grade, mais également en fonction de la situation psychologique et sociale de la famille et de la maturité de l'enfant. Elle est recommandée entre 15 à 20 ans car 1,3 % des cancers surviennent avant 20 ans [21.5]. Le choix entre la colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale (AIR) ou la coloproctectomie avec poche iléale et anastomose iléo-anale (AIA) est controversé. Les recommandations internationales reposent sur la contribution de l'analyse génétique pour guider ce choix. La coloproctectomie avec AIA est recommandée en cas de mutations au-delà du codon 1444 pour éviter le développement d'une tumeur desmoïde en cas de réintervention, ou en cas de mutations sévères qui font courir un risque élevé de cancérisation des polypes sur le rectum résiduel. Une méta-analyse récente montre une meilleure qualité de vie pour les patients ayant subi une AIR (fréquence des selles, comorbidité postopératoire), mais la possible réduction de fertilité des patients ayant subi une AIA

(dissection pelvienne extensive) reste controversée [21.12]. La surveillance endoscopique haute et basse doit se poursuivre tout au long de la vie du patient. La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du tamoxifène reste à déterminer dans la prévention des adénomes et des tumeurs desmoïdes.

La prise en charge pédiatrique doit donc être définie au cas par cas par un centre spécialisé dans les maladies rares digestives. Ces structures participent aux données des registres nationaux et internationaux et aux essais cliniques thérapeutiques.

Syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) associe une polypose hamartomateuse du tube digestif (fig. 21.1) et une lentiginose péri-orificielle à des anomalies du gène *serine/threonine kinase 11* (*STK11*) transmises de façon autosomique dominante (tab. 21.1). Ce syndrome est rare avec une incidence estimée entre 1/50 000 et 1/200 000 naissances.

Diagnostic

Les principaux symptômes du SPJ sont digestifs avec douleurs abdominales, hémorragies digestives ou occlusion par invagination intestinale aiguë. La majorité (60 %) des patients porteurs d'un SPJ présentent des symptômes avant 20 ans et un tiers avant 10 ans.

La lentiginose est constituée de nombreuses macules hyperpigmentées localisées dans la bouche, au pourtour des lèvres, des yeux, des narines, de l'anus ou sur les doigts, les orteils, les mains ou les pieds. La pigmentation des lésions tend à pâlir avec le temps, à l'exception des lentigines endobuccales. Ces lésions ne se cancérisent pas.

Polypes

Les polypes représentent la lésion principale du SPJ. Ils sont diagnostiqués en moyenne entre 22 et 26 ans. Ils siègent surtout dans l'intestin grêle, particulièrement dans le jéjunum, mais aussi dans le côlon et l'estomac (tab. 21.1). Les polypes intestinaux, souvent volumineux et pédiculés, sont responsables d'invagination chez 69 % des patients [21.13]. Ce sont des polypes hamartomateux constitués de plusieurs groupements histologiques distincts.

La prolifération de bandes de muscle lisse entoure des éléments glandulaires. Le risque de cancer digestif est majoré au cours du SPJ, avec un risque relatif (RR) de respectivement 213, 520 et 84 pour les cancers de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon [21.14]. Il n'est pas certain que ce risque carcinologique concerne les polypes eux-mêmes. Si une séquence hamartome-adénome-carcinome est suggérée par la présence de cellules carcinomateuses au sein des polypes du SPJ, une dysplasie est très rarement observée dans les polypes du SPJ.

Autres tumeurs

Le risque carcinologique global est majoré au cours du SPJ avec un RR estimé à 15,2 et un âge médian de survenue de 43 ans. Les cancers les plus fréquents concernent le sein, le côlon, le pancréas et l'estomac avec des risques cumulés estimés respectivement à 54 %, 39 %, 36 % et 29 % des patients (tab. 21.1). Des tumeurs de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire et du testicule ont été rapportées chez l'enfant [21.14]. Outre les myélomes, des tumeurs de la thyroïde, de la peau, des voies biliaires et des bronches ont été décrites.

Les patients peuvent développer des tumeurs des organes génitaux. Les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulés (SCTAT) peuvent toucher la fille et plus rarement le garçon dès 3-4 ans. Les SCTAT sont responsables d'irrégularité menstruelle, d'hyperœstrogénie ou d'avance pubertaire chez les filles, et de gynécomastie avec accélération de croissance et avance d'âge osseux chez le garçon. Bien que 10 à 20 % de ces lésions évoluent vers le cancer dans la population générale, aucun cas de dégénérescence carcinologique n'a été rapporté au cours du SPJ.

Chez la femme, des tumeurs mucineuses de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du col de l'utérus ont été rapportées. Ces lésions peuvent évoluer vers l'adénocarcinome bien différencié. Le RR de développer un cancer de l'ovaire est de 27.

Génétique

Le SPJ est lié à des mutations du gène *STK11/LKB1*, qui siège sur le chromosome 19p13.3 (tab. 21.1). L'utilisation récente du « multiplex ligation-dependent probe amplification » (MLPA), a amélioré le rendement diagnostique à 80-94 % des patients [21.15]. Ces

mutations sont responsables d'une perte d'activité de la kinase sérine/thréonine *STK11*. Les mécanismes moléculaires de la tumorigénèse ne sont pas encore élucidés mais semblent multiples, impliquant l'angiogenèse, la suppression d'arrêt de la croissance, l'apoptose ou la perte de la polarisation cellulaire. À ce jour, il manque des études suffisamment vastes pour définir un lien probant entre génotype et phénotype.

Diagnostic endoscopique et traitement

L'objectif de la prise en charge des traitements des SPJ est double : dès l'enfance, il convient d'éviter les complications digestives des polypes (hémorragie et surtout invagination), tandis que chez l'adulte il s'agit de reconnaître et traiter précocement les cancers digestifs et extradiigestifs.

Pour établir le diagnostic initial, la biopsie d'un polype digestif est nécessaire. Dans le cas de forme familiale, le diagnostic doit idéalement être porté chez un enfant asymptomatique. L'âge de début des premières explorations a diminué au fur et à mesure des recommandations, mais il reste actuellement très controversé [21.16]. Les dernières recommandations mentionnent un premier examen endoscopique dès 8 ans, tout en précisant que les données sont trop parcellaires pour une conclusion définitive (recommandation de niveau C) [21.16]. Il est recommandé de réaliser des endoscopies haute et basse ainsi qu'une exploration de l'intestin grêle par vidéocapsule endoscopique. Il est recommandé de répéter les examens endoscopiques tous les 3 ans si des polypes significatifs ont été dépistés à 8 ans. Dans le cas contraire, la surveillance peut reprendre à 18 ans en l'absence de symptômes intercurrents, tels que douleurs abdominales ou hémorragie digestive. Chez l'adulte, il est recommandé de maintenir une surveillance endoscopique tous les 3 ans et d'accélérer ce rythme à tous les 1 à 2 ans après 50 ans, au vu du risque cancéreux accru [21.16].

Le dépistage systématique des tumeurs extradiigestives intéresse principalement les adultes, mais la palpation régulière de la thyroïde et des testicules est justifiée quel que soit l'âge.

Chez l'enfant, le traitement du SPJ relève essentiellement des polypectomies intestinales afin de limiter le risque d'invagination à l'origine d'entérectomie partielle en cas

de nécrose du grêle. Le risque d'invagination existe pour des lésions dépassant 10 à 15 mm qui doivent être réséquées lors d'endoscopie haute ou basse. L'avènement des entérosopies dirigées : entérosopie simple, à double ballon (EDB) ou spiralee (avec un surtube) chez l'adulte permet d'éviter la laparotomie dans un grand nombre de cas. L'EDB est utilisée avec succès et peu de complications chez l'enfant dès l'âge de 3 ans [21.17]. Elle constitue une alternative d'avenir afin d'éviter les entérotomies itératives liées aux entérosopies peropératoires.

Des traitements médicamenteux sont étudiés chez l'animal et l'homme, tels que l'évérolimus et la rapamycine pour ralentir la formation des polypes, ou la metformine pour ralentir l'évolution vers le cancer [21.18]. La metformine et la rapamycine régulent respectivement l'AMP-activated kinase (AMPK) et la *mammalian target of rapamycin* (mTOR), deux effecteurs clés en aval de STK11 impliqués dans la prolifération cellulaire.

Polypose juvénile

La polypose juvénile (PJ) est caractérisée par la présence de plus de 5 polypes juvéniles dans le tractus gastro-intestinal ou d'au moins un polype juvénile associé à un antécédent familial de PJ. Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante dont l'incidence est estimée entre 1/100 000 et 1/150 000 [21.19].

Génétique

Chez 50 à 60 % des patients, il existe une mutation des gènes *SMAD4* ou *BMPR1A* (tab. 21.1) [21.20]. Si les délétions courtes représentent l'essentiel des anomalies génétiques impliquées, les délétions plus larges (15 % des cas) ne sont détectées que par le MLPA [21.20]. Des anomalies du promoteur de *BMPR1A* ont également été récemment corrélées à la PJ. Ces deux gènes appartiennent à la cascade transductionnelle *bone morphogenetic protein* (BMP)/TGF- β .

Diagnostic

La PJ se révèle selon trois présentations distinctes, infantile, colique et généralisée. La PJ infantile a un développement précoce sous la forme d'une multitude de polypes sessiles ou pédiculés de 1 à 3 cm dans l'ensemble du

tractus gastro-intestinal (tab. 21.1). L'évolution est fréquemment fatale dans l'enfance du fait des complications telles que la diarrhée, la dénutrition, les hémorragies ou les invaginations intestinales aiguës. Elle peut s'associer à une macrocéphalie ou une hypotonie généralisée. Cette forme précoce pourrait être associée à des délétions larges et contiguës des gènes *PTEN* et *BMPR1A* sur le chromosome 10 [21.21].

Les PJ colique et généralisée semblent des présentations variables d'une même affection puisqu'elles se transmettent de façon dominante au sein d'une même famille [21.21]. Ces formes débutent généralement plus tard, à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Près de la moitié des patients sont porteurs d'une mutation de *SMAD4* ou *BMPR1A*, avec un phénotype comportant plus de polypes, d'adénomes et de cancers gastriques ou coliques chez les porteurs d'une mutation *SMAD4*.

Les polypes des PJ se répartissent tout au long du tractus gastro-intestinal mais prédominent nettement dans l'estomac et le côlon. Il s'agit de polypes hamartomateux semblables aux polypes juvéniles isolés. Cependant, les polypes de la PJ se caractérisent par un stroma moins abondant, des glandes dilatées plus rares et des petites glandes prolifératives plus fréquentes, particulièrement chez les patients porteurs d'une mutation *SMAD4*. Dans l'intestin grêle les petits polypes de la PJ peuvent être confondus avec des polypes hyperplasiques, inflammatoires ou une hyperplasie lymphoïde.

La PJ est associée à un risque de cancer colique estimé entre 39 et 68 % soit un RR de plus de 34 par rapport à la population générale. Les risques de cancer gastrique, duodénal ou pancréatique semblent également majorés.

Prise en charge

Les patients symptomatiques ou asymptomatiques mais suspects de PJ du fait d'antécédents familiaux doivent être surveillés endoscopiquement à partir de l'âge de 15 ans [21.22]. Au moment du diagnostic, une exploration complète du tractus gastro-intestinal est souhaitable par endoscopies haute et basse associées à une vidéocapsule. Le dépistage génétique est utile en cas d'antécédents familiaux de PJ, sous réserve que les mutations soient connues chez les apparentés. La réalisation des endoscopies haute et basse est justifiée tous les ans en

cas de polype lors de la dernière exploration, ou tous les 1 à 3 ans en l'absence de polype [21.22-21.24]. Les polypectomies endoscopiques itératives sont recommandées. La surveillance itérative de l'intestin grêle par vidéocapsule reste débattue tant les cancers sont rares dans ce segment digestif [21.19]. Lorsque le traitement endoscopique devient inopérant, une résection chirurgicale gastrique ou colique peut être envisagée pour contrôler les complications telles que les hémorragies. Une colectomie prophylactique peut être proposée pour limiter le risque carcinologique en cas d'antécédents familiaux de cancer colique précoce, de dysplasie sévère au sein des polypes, de complications digestives mal contrôlées (hémorragie, diarrhée) ou d'un nombre de polypes dépassant les possibilités d'exérèse endoscopique. Comme pour la PAF, le choix de l'intervention est débattu entre coloprotectomie totale avec réservoir et anastomose iléo-anale ou colectomie subtotal avec anastomose iléorectale et surveillance endoscopique annuelle. La décision repose principalement sur le degré d'atteinte du rectum avant l'intervention et sur le sexe du fait du risque augmenté d'infertilité féminine après anastomose iléo-anale. La récurrence des polypes aussi bien dans le segment rectal préservé que dans le réservoir iléal rend la décision difficile [21.25].

L'association d'une PJ avec le syndrome de Rendu-Osler en cas de mutation *SMAD4* justifie la réalisation d'une radiographie thoracique, d'une IRM cérébrale et d'une échographie hépatique à la recherche de malformations vasculaires.

Polypes liés à *PTEN*

Les mutations du gène *PTEN* sont responsables des syndromes de Cowden (SC), de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) et de Proteus, caractérisés par des tumeurs hamartomateuses du tube digestif et d'autres organes associées à un risque accru de cancer.

Syndrome de Cowden

Le SC a une incidence estimée entre 1/200 000 et 1/250 000 naissances (tab. 21.1). Le gène *PTEN* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10q22-q23. Des mutations de *PTEN* sont observées chez près de 80 % des patients ayant un SC et 60 % des patients

ayant un SBRR [21.26]. Certaines familles associent des cas de SC et de SBRR. Le SC est principalement sporadique mais 10-50 % des cas ont une présentation familiale.

Diagnostic

Le diagnostic est porté quand un signe pathognomonique est exprimé avec suffisamment d'intensité ou en cas d'association de plusieurs signes majeurs et mineurs (tab. 21.2) [21.27]. Les signes essentiels sont cutanéomuqueux, quasi constamment présents avant l'âge de 30 ans. Les trichilemmomes sont des excroissances de chair centrées sur un follicule pileux autour de la bouche, du nez ou des oreilles. Les papules papillomateuses sont des fibromes bénins de la cavité buccale et de la langue tandis que les kératoses acrales prennent la forme de papules verrucoïdes, parfois pigmentées des pieds et des mains.

Des lésions bénignes peuvent être associées à ces signes majeurs, telles que des lipomes, neurinomes, hémangiomes ou une langue fissurée (tab. 21.1). Une macrocéphalie est présente chez 40 % des patients. Des lésions fibrokystiques ou adénomateuses du sein sont également fréquentes (> 75 % des cas), ainsi que des léiomyomes utérins (50 %) ou des lésions thyroïdiennes : goitre multinodulaire ou adénome (> 75 %).

Les polypes hamartomateux peuvent occuper tous les segments du tractus digestif. La fréquence de l'atteinte digestive, évaluée à 60 % des patients, est probablement sous-estimée du fait de sa présentation asymptomatique dans 25 % des cas. Les polypes siègent principalement dans l'estomac (75 %), le côlon (66 %), l'œsophage (66 %) et le duodénum (37 %) [21.28]. La majorité des tumeurs digestives sont des polypes juvéniles mais d'autres lésions peuvent être observées, tels lipomes, polypes inflammatoires, ganglioneurinomes, hyperplasie lymphoïde ou adénomes [21.28]. Les lésions œsophagiennes prennent la forme d'une acanthose glycogénique caractérisée par de nombreuses surélévations blanches et plates tout au long de l'œsophage.

Cancers

Le SC est associé à un risque carcinologique majoré pour les cancers du sein, de la thyroïde et de l'endomètre, qui constituent des signes majeurs du SC (tab. 21.1) [21.27].

Tableau 21.2 Signes diagnostiques du syndrome de Cowden [21.27].

Pathognomoniques	Majeurs	Mineurs
Trichilemmomes faciaux Kératoses acrales Papules papillomateuses Lésions muqueuses	Cancer du sein Cancer de l'endomètre Cancer thyroïde (folliculaire ou papillaire) Macrocéphalie Maladie de Lhermitte-Duclos	Maladie fibrokystique du sein Retard mental Goître ou adénome thyroïdien Polype hamartomateux gastro-intestinal Lipome, fibrome Carcinome rénal Fibroïde utérin
Le diagnostic de syndrome de Cowden nécessite		
Chez un patient	Chez les apparentés d'un patient	
1 des conditions suivantes : 1. ≥ 6 papules faciales dont ≥ 3 trichilemmomes 2. papules faciales et papillomatose muqueuse orale 3. papillomatose muqueuse orale et kératoses acrales 4. ≥ 6 kératoses palmoplantaires	1 critère pathognomonique	
2 critères majeurs comprenant soit : 1. macrocéphalie 2. maladie de Lhermitte-Duclos	1 critère majeur	
1 critère majeur et 3 critères mineurs	2 critères mineurs	
4 critères mineurs		

Surveillance

La surveillance cherche à limiter le risque cancéreux. Il est recommandé que soit réalisé un examen clinique annuel dès l'âge de 18 ans ou au moins 5 ans avant l'âge du premier cancer dans la famille. L'examen se concentre sur la thyroïde et les lésions cutanées. La coloscopie n'est habituellement proposée qu'après 50 ans, mais de récentes études suggèrent une réalisation plus précoce en raison de la survenue de cancers dès 35 ans.

Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

L'absence de consensus pour le diagnostic du SBRR le rend parfois difficile à distinguer du SC. Le SBRR associe habituellement une macrocéphalie, une lipomatose, des hémangiomes, une polypose intestinale et des pigmentations du gland. Un retard mental et diverses anomalies congénitales ont également été décrits. Dans le SBRR, les polypes sont fréquemment symptomatiques. Les cancers du sein, de l'endomètre et de la thyroïde sont également associés à ce syndrome (**tab. 21.1**).

Autres polyposes hamartomateuses

Pourtant corrélé à des mutations de *PTEN*, le syndrome de Protée n'est qu'exceptionnellement responsable de polype hamartomateux intestinal [21.29].

À l'inverse, des polypes hamartomateux peuvent être observés dans d'autres syndromes. Le syndrome de la polypose mixte héréditaire a été récemment décrit chez quelques familles [21.30, 21.31]. Il associe des polypes rectocoliques de différente nature, juvénile, hyperplasique et adénomateuse. Le risque d'adénocarcinome colique est élevé [21.31]. Ce syndrome à transmission autosomique dominante pourrait être corrélé à des mutations de *BMPR1A* [21.32].

Le syndrome des naevus des cellules basales (syndrome de Gorlin) est dû à des mutations de l'homologue du gène *patched* (*PTCH*). Des polypes hamartomateux gastriques ont été décrits chez quelques patients, bien que la majorité reste indemne de lésion digestive [21.33]. Des polypes hamartomateux ont également été décrits au cours de syndromes génétiques tels que la neurofibromatose de type 1 (gène

neurofibromatosis 1, NF1) [21.34], de la néoplasie endocrinienne de type 2B (gène *RET*) [21.35], du syndrome de Birt-Hogg-Dubé (gène *folliculin, FLCN*) [21.36] ou de l'activation inflammatoire chronique du syndrome de Cronkhite-Canada [21.37].

Références

- [21.1] Thakkar K, Alsarraj A, Fong E *et al.* Prevalence of colorectal polyps in pediatric colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 1050-5.
- [21.2] Wei C, Dayong W, Liqun J *et al.* Colorectal polyps in children: a retrospective study of clinical features and the value of ultrasonography in their diagnosis. *J Pediatr Surg* 2012 ; 47 : 1853-8.
- [21.3] Fox VL, Perros S, Jiang H *et al.* Juvenile polyps: recurrence in patients with multiple and solitary polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 795-9.
- [21.4] Munck A, Gargouri L, Alberti C *et al.* Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 53 : 296-302.
- [21.5] Vasen HF, Möslin G, Alonso A *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 ; 57 : 704-13.
- [21.6] Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 61 : 153-61.
- [21.7] Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K *et al.* Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 27-37.
- [21.8] Burke CA, Santisi J, Church J *et al.* The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 1498-502.
- [21.9] Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ *et al.* Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 731-3.
- [21.10] Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B *et al.* Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 493-8.
- [21.11] Septer S, Slowik V, Morgan R *et al.* Thyroid cancer complicating familial adenomatous polyposis: mutation spectrum of at-risk individuals. *Hered Cancer Clin Pract* 2013 ; 11 : 13.
- [21.12] Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW *et al.* Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006 ; 93 : 407-17.
- [21.13] van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A *et al.* High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 940-5.
- [21.14] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-53.
- [21.15] de Leng WW, Jansen M, Carvalho R *et al.* Genetic defects underlying Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet* 2007 ; 72 : 568-73.
- [21.16] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-86.
- [21.17] Nishimura N, Yamamoto H, Yano T *et al.* Safety and efficacy of double-balloon enteroscopy in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 287-94.
- [21.18] Korsse SE, Peppelenbosch MP, van Veele W. Targeting LKB1 signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1835 : 194-210.
- [21.19] Latchford AR, Neale K, Phillips RK *et al.* Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2012 ; 55 : 1038-43.
- [21.20] van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW *et al.* Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut* 2008 ; 57 : 623-7.
- [21.21] Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF *et al.* Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am J Hum Genet* 2006 ; 78 : 1066-74.
- [21.22] Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M *et al.* Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med* 2007 ; 7 : 29-46.
- [21.23] Howe JR, Ringold JC, Hughes JH *et al.* Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. *Surgery* 1999 ; 126 : 162-70.
- [21.24] Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010 ; 59 : 666-89.
- [21.25] Oncel M, Church JM, Remzi FH *et al.* Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome : a case series. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 49-55. discussion 55-46.
- [21.26] Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL *et al.* PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype

correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1461-72.

[21.27] Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000 ; 37 : 828e30.

[21.28] Kato M, Mizuki A, Hayashi T *et al.* Cowden's disease diagnosed through mucocutaneous lesions and gastrointestinal polyposis with recurrent hematochezia, unrevealed by initial diagnosis. *Intern Med* 2000 ; 39 : 559-63.

[21.29] Lamireau T, Le Bail B, Sarlangue J *et al.* Rectal polyps in Proteus syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993 ; 17 : 115.

[21.30] Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IP *et al.* Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 327-34.

[21.31] Jaeger E, Leedham S, Lewis A *et al.* Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 699-703.

[21.32] O'Riordan JM, O'Donoghue D, Green A *et al.* Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Colorectal Dis* 2010 ; 12 : 570-73.

[21.33] Schwarz RA. Basal cell nevus syndrome and gastrointestinal polyposis. *N Eng J Med* 1978 ; 299 : 49.

[21.34] Agaimy A, Schaefer IM, Kotzina L *et al.* Juvenile-like (inflammatory/hyperplastic) mucosal polyps of the gastrointestinal tract in neurofibromatosis type 1. *Histopathology* 2014 ; 64 : 777-86.

[21.35] Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 1999 ; 45 : 143-6.

[21.36] Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon: a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. *Arch Dermatol Res* 1975 ; 253 : 161-75.

[21.37] Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK *et al.* Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 496-502.

Constipation et encoprésie

Pascale Roy, Nathalie Boige, Olivier Mouterde

Points essentiels

- La constipation est un motif fréquent de consultation, source d'inconfort pour l'enfant et d'inquiétude pour les parents.
- En plus de la fréquence et la consistance des selles, sa définition se base sur les critères de Rome III concernant les troubles fonctionnels gastro-intestinaux.
- La connaissance des mécanismes anatomiques et physiologiques en jeu est nécessaire à une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée.
- Les formes cliniques sont différentes selon l'âge et le degré de maturation physiologique et psychologique de l'enfant. Le diagnostic est principalement clinique : un interrogatoire et un examen clinique minutieux mettront en évidence d'éventuels signes d'alarme, évocateurs d'une pathologie organique (rare), nécessitant alors des examens complémentaires radiologiques, manométriques ou histologiques pour une prise en charge appropriée.
- Le traitement inclut des mesures hygiénodietétiques et doit être adapté à chaque enfant. La principale mesure thérapeutique est les laxatifs non irritants associés si besoin au traitement de lésions locales, à une éventuelle rééducation ou à une prise en charge psychologique. Une prise en charge précoce dès l'apparition des symptômes permet d'éviter les complications notamment douloureuses, sources d'une attitude de rétention volontaire et donc de traitement prolongé.

ooo

→ L'encoprésie se définit par l'émission de selles dans des endroits inappropriés au-delà de l'âge de 4 ans ; son diagnostic est essentiellement clinique.

→ La fréquence de l'encoprésie est sous-estimée et ne se résume pas à une simple complication de la constipation, mais associe à des degrés divers une constipation et un trouble du comportement sphinctérien à type de rétention.

→ L'évaluation et le traitement de l'encoprésie sont doubles : somatique et psychique.

Les « habitudes intestinales » occupent une place importante dans notre culture. Un transit normal semble être un gage de bonne santé. Il est alors compréhensible que toute variante devienne une source d'inquiétude pour les parents (d'autant plus que leur enfant est jeune) et déclenche donc de fréquentes consultations (la constipation représente 3 % des consultations de pédiatrie générale et jusqu'à 25 % des consultations de gastroentérologie pédiatrique). Un transit normal n'est pas obligatoirement une selle quotidienne comme cela est encore ancré dans l'esprit de nombreuses personnes. Il existe en effet de grandes variations de la fréquence d'émission des selles, tant sur le plan individuel que selon l'âge de l'enfant. La notion d'efforts de défécation ou de douleurs associées est importante pour parler de constipation. S'il est important de ne pas méconnaître une cause organique, il l'est tout autant de rassurer les parents. Rassurer ne veut pas dire négliger et donc différer une prise en charge, dont l'intérêt principal est d'être débutée le plus précocement possible.

Définition

Le mot constipation vient du latin *constipare* que l'on peut traduire par *entasser*. La constipation est un symptôme qui correspond à une anomalie des selles ou de leur élimination : elles sont trop volumineuses ou trop dures, trop rares, ou leur élimination est douloureuse, voire incomplète. Sa prévalence varie de 0,7 % à 29,6 % selon les auteurs et les cultures, traduisant une grande variabilité de critères de définition selon la consistance des selles (fig. 22.1) ou leur fréquence, sans qu'aucun ne soit vraiment satisfaisant. La fréquence semble plus élevée chez les garçons, au contraire de l'âge adulte durant lequel les femmes sont plus exposées. Longtemps on a considéré la constipation comme la diminution de fréquence des selles, quels que soient leur volume et leur consistance, avec, en fonction de l'âge, moins de 2 selles par jour chez le nourrisson au sein, moins de 3 selles par semaine chez le nourrisson au lait de vache et/ou à l'alimentation diversifiée, moins de 2 selles par semaine chez l'enfant plus grand. Une conférence de consensus (Rome) a réuni des experts internationaux pour définir et classer les troubles fonctionnels du système gastro-intestinal. Depuis 2006, le consensus de Rome III a individualisé des critères plus spécifiques au nourrisson et jeune enfant et à l'enfant de 4 à 16 ans [22.1, 22.2] (tab. 22.1).

Anatomie – Physiologie

La connaissance de l'anatomie anorectale, de la physiologie de la défécation et de la continence est importante pour comprendre les causes de la constipation et ainsi mettre en œuvre les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

Sur le plan anatomique, il est classique de parler de systèmes capacitif et résistif. Le système capacitif est constitué de l'ampoule rectale (fig. 22.2). Sa paroi est constituée de deux couches de fibres musculaires lisses : superficielle longitudinale et profonde circulaire qui s'épaissit à la partie inférieure pour former le sphincter interne. Elle a une double innervation : extrinsèque en relation avec le système nerveux central par l'intermédiaire du nerf hypogastrique et du nerf pelvien, intrinsèque avec les plexus nerveux myentériques d'Auerbach et sous-muqueux de Meissner. Le rectum joue un rôle de réservoir des selles en cas d'urgence et de façon transitoire ; les propriétés viscoélastiques de ce muscle lisse permettent une capacité d'adaptation à un volume important en cas de sensation de besoin et de rétention volontaire appelée compliance rectale. Il se poursuit par le canal anal, recouvert d'un épithélium de type cutané comprenant de multiples récepteurs sensitifs particulièrement utiles pour l'analyse discriminative du contenu rectal (liquide, solide ou gazeux). Les informations








Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)
Type 2		En forme de saucisse mais grumeleuse (difficile de passer)
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures en surface
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide, entièrement liquide

Figure 22.1 Échelle de la forme des selles de Bristol.

Tableau 22.1. Critères de définitions des troubles fonctionnels gastro-intestinaux de l'enfant (d'après Rome III) [22.1, 22.2].

<p>Dyschésie du nourrisson</p> <p>Au moins 10 minutes d'efforts et de cris, avant l'exonération de selles molles chez le nourrisson de moins de 6 mois, par ailleurs en bonne santé</p>
<p>Constipation fonctionnelle du petit enfant de moins de 4 ans</p> <p>Sur une période d'au moins 4 semaines, l'enfant doit présenter au moins 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • moins de 2 défécations par semaine • un historique de rétention volontaire excessive des matières • un historique de selles volumineuses et/ou très dures • présence d'une importante masse fécale dans le rectum • au moins un épisode d'incontinence fécale par semaine chez un enfant ayant acquis la propreté • un historique de selles de large diamètre conduisant à l'obstruction des toilettes <p>Des symptômes accompagnateurs peuvent être une irritabilité, une baisse de l'appétit ou une rapide satiété disparaissant immédiatement après élimination d'une selle volumineuse.</p> <p>Constipation fonctionnelle de l'enfant de plus de 4 ans (+ constipation fonctionnelle de rétention)</p> <p>Sur une période d'au moins 8 semaines, l'enfant doit présenter au moins une fois par semaine 2 ou plus des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au moins 1 épisode d'incontinence fécale par semaine • moins de 2 selles par semaine dans les toilettes • historique de posture de rétention ou une rétention fécale volontaire excessive • historique de selles douloureuses et/ou très dures • présence d'une masse fécale importante dans le rectum • un historique de selles de large diamètre conduisant à l'obstruction des toilettes
<p>Incontinence fécale non rétentionnelle</p> <p>Chez un enfant âgé d'au moins 4 ans et présentant depuis au moins 8 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • défécation dans des endroits inappropriés au moins une fois par mois • absence de processus inflammatoire, anatomique, métabolique ou néoplasique pouvant expliquer les symptômes • absence de rétention fécale

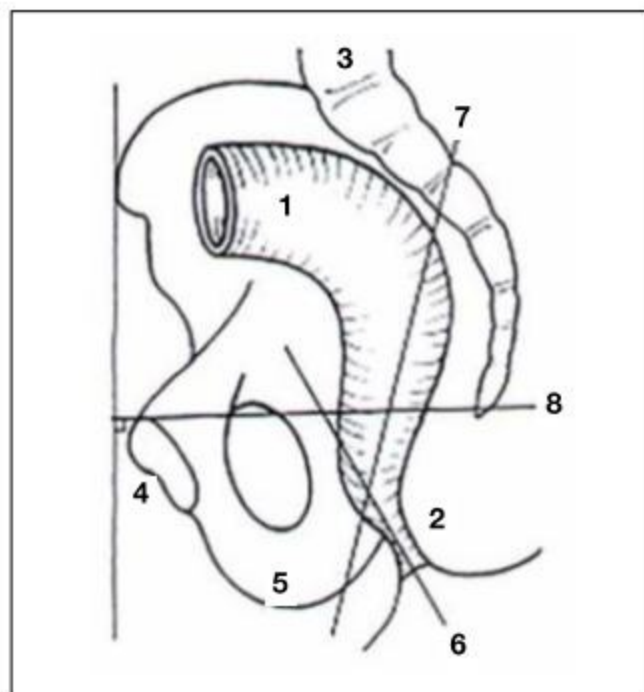


Figure 22.2 Les repères anatomiques. 1 : rectum ; 2 : canal anal ; 3 : sacrum ; 4 : pubis ; 5 : ischion ; 6 : axe du canal anal ; 7 : axe du rectum ; 8 : signe pubococcygienne.

reçues par ces récepteurs sont transmises aux centres nerveux supérieurs sous forme d'informations conscientes par l'intermédiaire des branches hémorroïdaires des nerfs honteux. À l'état de repos, le canal anal est vide et totalement collabé sous l'influence du tonus basal musculaire.

Le système résistif musculaire ou appareil sphinctérien (fig. 22.3) assure la continence en mettant en jeu des muscles lisses ou striés et donc des mécanismes involontaires ou volontaires. Le sphincter interne ou lisse (de commande réflexe), épaississement de la couche musculaire circulaire interne, est responsable de 80 % du tonus de base du sphincter anal. Le sphincter externe ou strié (de commande volontaire) permet la contraction volontaire et est donc le sphincter d'urgence. Enfin, le muscle releveur de l'anus, véritable diaphragme pelvien (fig. 22.4), et notamment le muscle puborectal, participe à la continence par le biais de l'angulation anorectale, capitale en cas d'augmentation

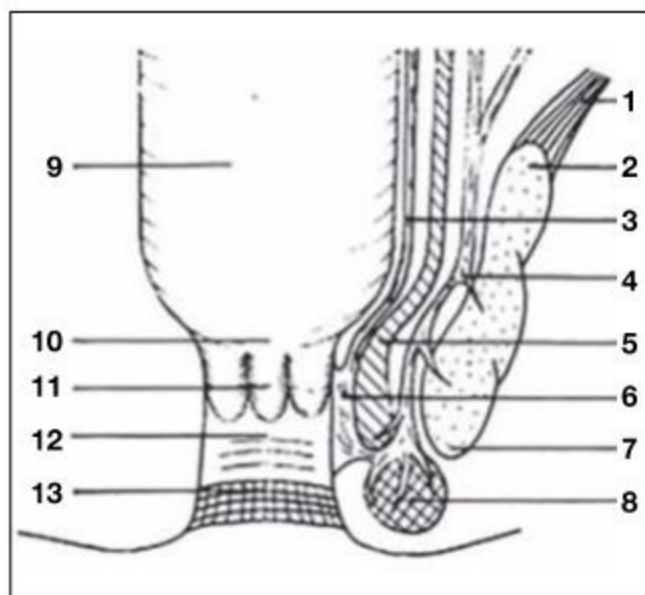


Figure 22.3. Coupe frontale du canal anal et du rectum (représentation unilatérale des muscles). **1** : faisceau pubococcygien du releveur ; **2** : puborectal ; **3** : *muscularis submucosæ* ; **4** : couche longitudinale complexe ; **5** : sphincter interne ; **6** : ligament de Parks ; **7** : sphincter externe : boucle médiane ; **8** : sphincter externe : boucle intérieure sous-cutanée ; **9** : rectum ; **10** : muqueuse rectale ; **11** : ligne pectinée ; **12** : muqueuse anale ; **13** : zone cutanée.

de la pression abdominale (mécanisme de « flap valve »).

Le jeune enfant présente certaines particularités : la position du sacrum et du coccyx est presque verticale (ces deux pièces s'incurvent ensuite pour devenir plus horizontales), l'axe de l'intestin terminal est également à peu près vertical avec un cap rectosigmoïdien presque inexistant, les muscles et ligaments du périnée sont très peu développés avec un rectum attaché de façon lâche au sacrum.

Sur le plan physiologique, la motricité intestinale est assurée par la contraction coordonnée et régulée des fibres musculaires lisses de la paroi intestinale, permettant le brassage des aliments et la progression du contenu intestinal jusqu'au sigmoïde, grâce à des mouvements de propulsion. Elle suppose l'existence d'un système de régulation nerveuse : système nerveux extrinsèque (sympathique et parasympathique) et intrinsèque (plexus myentériques d'Auerbach et sous-muqueux de Meissner). Ces récepteurs sont à l'origine de réflexes courts intramuraux et sont en relation avec le système nerveux extrinsèque. Dans les conditions basales de repos, le rectum est vide ou pratiquement.

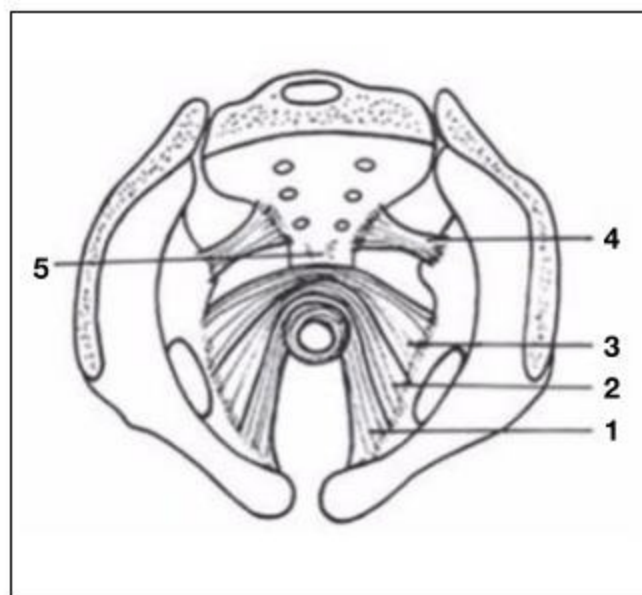


Figure 22.4. Diaphragme pelvien plan profond, vue endopelvienne. **1** : muscle puborectal. Muscle releveur de l'anus. **2** : faisceau pubococcygien ; **3** : faisceau iliococcygien ; **4** : faisceau ischiococcygien ; **5** : raphe anococcygien.

La continence est assurée par le tonus de base des sphincters lisse et strié. Sous l'effet d'une contraction sigmoïdienne, le rectum se remplit avec une augmentation de la pression intrarectale. Cette distension rectale est à l'origine de la sensation de besoin et d'une séquence motrice, réflexe (chute de la pression du sphincter interne ou réflexe recto-anal inhibiteur RRAI) et consciente, dont le but est d'informer le sujet du besoin et de lui permettre de choisir entre une défécation immédiate ou retardée :

- jusqu'à l'âge de 6 mois, la défécation dépend d'un mécanisme réflexe déclenché par la stimulation locale des tensorécepteurs. Puis, la myélinisation du système nerveux soumet la musculature sphinctérienne striée au contrôle des centres supérieurs. La défécation devient une activité volontaire. Le contrôle du sphincter anal, et donc l'acquisition de la propreté, implique la conjonction de trois facteurs : la maturation neurophysiologique, le développement psycho-affectif et l'éducation. La défécation résultera alors de l'association d'une décision (celle d'autoriser la défécation), du relâchement du système résistif (relaxation réflexe (RRAI), puis volontaire des muscles de la continence) et de phénomènes propulsifs (effort de poussée). Après une défécation, la pression rectale chute et la sensation de besoin disparaît, les sphincters interne et externe retrouvent leur tonus de base ;

- au contraire, pour assurer une bonne continence, la précédente séquence de relaxation réflexe peut être complétée par une contraction volontaire du sphincter strié. Cette contraction volontaire ne peut être maintenue que quelques instants et donc intervient la compliance rectale (adaptation de la pression rectale en fonction du volume et du temps), permettant une baisse de la pression intrarectale et donc la disparition du besoin de défécation. L'appareil sphinctérien retrouve ses pressions de base. La situation est identique au départ sauf que le rectum n'est plus vide.

Les principales anomalies physiopathologiques [22.3] sont :

- une absence de contraction colique (rare en pédiatrie) organique de type pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) ou fonctionnelle avec un temps de transit ralenti. Dans ce dernier cas, diverses étiologies sont envisagées [22.4] : dysfonction de la musculature lisse de la paroi colique (contractions faibles ou non efficaces), ou dysfonction du système nerveux intestinal (activité motrice non coordonnée), diminution du nombre de neurones argyrophiles, diminution des cellules de Cajals, anomalies de la substance P ou du VIP (voir chapitre 23). Chez l'enfant, un retard du temps de transit pourrait aussi être secondaire à une rétention fécale chronique ;
- une anomalie du sphincter interne : hypertonie sphinctérienne ou absence de réflexe recto-anal inhibiteur (maladie de Hirschsprung) (voir chapitre 23) ;
- une contraction paradoxale de l'appareil sphinctérien lors de la poussée volontaire aboutissant à une grande difficulté d'évacuation rencontrée chez de nombreux constipés et qui définit l'asynchronisme abdominopelvien. Ce dernier a été considéré comme une cause fréquente de constipation chez l'enfant, même si sa correction par une rééducation de type *biofeedback* n'est pas toujours corrélée avec une évolution favorable des symptômes ;
- une absence de relâchement du système sphinctérien strié lors des besoins de défécation : rétention volontaire rencontrée dans les difficultés d'apprentissage de la propreté (refus du pot), ou en cas de défécation douloureuse (fissures, anite...) ;
- un trouble de la compliance rectale [22.5] avec mégarectum fonctionnel secondaire à la rétention stercorale chronique, avec perte de la sensation de besoin et

formation d'un fécalome. La baisse de pression sphinctérienne interne liée à cette réplétion rectale explique le risque accru de fuites et donc d'incontinence fécale fonctionnelle ;

- enfin, des mécanismes centraux affectant la décision de la défécation (psychologiques, voire psychiatriques).

Clinique

Le diagnostic de la constipation de l'enfant est principalement clinique [22.4, 22.6]. Si les formes cliniques sont différentes selon l'âge, un interrogatoire précis et un examen clinique minutieux permettent très souvent d'obtenir une orientation clinique vers une pathologie organique (rare, moins de 5 à 10 % des constipations de l'enfant), ou fonctionnelle le plus souvent. La présence de « signes d'alarme » (tab. 22.2) oriente le recours aux examens complémentaires ainsi que la stratégie thérapeutique [22.6, 22.7].

Interrogatoire

L'interrogatoire recherchera, outre les données concernant la date d'apparition de la constipation, la fréquence et l'aspect des selles ainsi que leur éventuel caractère douloureux :

- les antécédents familiaux : constipation (un terrain familial de constipation est souvent retrouvé), colopathie fonctionnelle, pathologie organique ou chirurgicale ;
- les antécédents personnels :
 - néonataux : grossesse, accouchement, date d'élimination du méconium, allaitement maternel ou artificiel, transit lors des premières semaines de vie, coliques, pleurs ou régurgitations associées, croissance pondérale ;
 - les premiers mois de vie : effets de la diversification alimentaire, d'éventuels changements de laits, de l'acquisition de la marche, retentissement éventuel sur la croissance ;
 - l'acquisition de la propreté : étape souvent difficile pour les enfants et les familles. Il faut recueillir les informations concernant l'âge de début d'apprentissage, les conditions d'acquisition de la propreté urinaire, un éventuel refus du pot, la réaction de l'entourage à ce refus ;
 - les conditions de scolarisation : la rétention volontaire fréquente en milieu scolaire,

Tableau 22.2. Signe d'alarme devant faire évoquer une constipation de cause organique (d'après [22.8]).

- Constipation de début très précoce < 1 mois
- Retard d'élimination du méconium au-delà de 48 heures
- Antécédents familiaux de maladie de Hirschsprung
- Selles rubannées
- Sang dans les selles en l'absence de fissures anales
- Mauvaise croissance staturopondérale
- Fièvre
- Vomissements bilieux
- Anomalie thyroïdienne
- Ballonnement abdominal majeur
- Fistule périnéale
- Position anormale de l'anus
- Absence de réflexe cutané anal ou crémasterien
- Touffe de poils ou fossette sacrée, déviation du pli fessier, cicatrices de la marge anale
- Diminution de la force, du tonus ou des réflexes des membres inférieurs
- Peur intense lors de l'examen anal
- Débâcle de selles lors du toucher rectal
- Rectum vide en présence d'une masse abdominale

l'absentéisme scolaire lié à la constipation ou à des douleurs abdominales, les apports alimentaires et hydriques souvent faibles à cet âge, l'activité sportive, la présence de fuites de selles dans la culotte voire d'une fausse diarrhée de stase, de troubles urinaires associés, d'un retentissement sur la croissance ou l'état général, et de rectorragies ;

- les éventuels événements familiaux marquants lors de l'apparition des symptômes, ainsi qu'une approche du contexte psychologique de l'enfant et de sa famille ;
- les éventuels examens complémentaires déjà réalisés ;
- les mesures hygiénodététiques et les traitements médicaux déjà proposés, leur observance et leur efficacité.

Examen clinique

Un examen clinique minutieux est ensuite nécessaire :

- général : croissance, état général, comportement lors de l'examen ;
- abdominal : ballonnement, météorisme, rétention stercorale, fécalome, douleur à la palpation ;
- anal : l'approche de cette région est souvent difficile chez ces enfants, mais devra rechercher la position de l'anus (recherche d'une antéposition anale), une anite, d'éventuelles fissures, des souillures, une béance anale (souvent secondaire à la réplétion

rectale mais faisant craindre des sévices sexuels). Le toucher rectal ne doit pas être systématique et ne doit être envisagé que si une cause organique est suspectée, ou en cas de suspicion de constipation fonctionnelle, mais si un seul des critères de Rome est présent. Utile en cas de recherche de sténose anale, il n'a pas d'intérêt lors d'une suspicion de maladie de Hirschsprung (la montée d'une sonde rectale est préférable), ni pour la recherche d'un fécalome pour laquelle l'examen clinique est souvent suffisant. Il n'a pas d'indication dans le diagnostic de constipation fonctionnelle. Il doit être fait avec douceur et après explication à l'enfant et à sa famille, en présence d'un parent ou d'un tiers ;

- examen de la région sacrée : fossette, touffe de poils, pli fessier asymétrique ;
- examen neurologique : général incluant réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs et de la région anale.

La présence de signe d'alarme (**tab. 22.2**) doit faire rechercher une cause organique (**tab. 22.3**). Dans le cas contraire, le plus fréquent, le diagnostic de constipation fonctionnelle pourra être posé, définie par l'absence d'anomalie anatomique, biologique ou histologique.

Formes cliniques

Les formes cliniques sont très différentes selon l'âge de l'enfant.

Tableau 22.3. Principales étiologies de constipation organique.

Obstacle anatomique <ul style="list-style-type: none"> • Sténose anale, rectale, colique, congénitale et acquise (entéocolite ulcéronécrosante, maladie de Crohn) • Compression, duplication
Atteinte musculaire <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie (trisomie 21, encéphalopathies) • Déficit paroi musculaire abdominale (<i>Prune Belly syndrome</i>) • Atteinte musculaire digestive (myopathie de Duchenne, maladie de Steinert, pseudo-obstruction intestinale chronique musculaire...)
Atteinte neurologique <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte centrale, encéphalopathies • Atteinte innervation intrinsèque : maladie d'Hirschsprung, POIC neurogène • Atteinte médullaire : <i>spina bifida</i>, moelle fixée, compression médullaire
Causes générales <ul style="list-style-type: none"> • Dénutrition sévère (anorexies mentales) • Hypothyroïdie • Allergie protéines du lait de vache • Maladie cœliaque • Hypokaliémie, hypophosphorémie • Causes médicamenteuses (opiacés, anticholinergiques, antidépresseurs, antiépileptiques...) • Abus sexuels

Chez le nourrisson

Cas particulier de la fausse « constipation au sein » : certains nourrissons allaités, après une première période de selles normales, ont brutalement des selles rares, voire très rares (parfois espacées de plusieurs jours à semaines), source d'une grande inquiétude des parents. Cette pseudoconstipation bénigne liée probablement au faible résidu de la digestion, s'accompagne d'une prise de poids normale, d'une absence de ballonnement ou de douleurs abdominales. Il est important de s'assurer de l'efficacité des tétées (bonne prise de poids et diurèse) et de rassurer les parents.

Dyschésie du nourrisson (Rome III) : très inconfortable, gênée par une aérocolie et de fréquents efforts de poussée malgré des selles de consistance normale à molle, ces nourrissons peuvent se présenter avec un tableau de « coliques du nourrisson », voire de « pseudo-Hirschsprung ».

Constipation fonctionnelle avec élimination de selles dures responsables d'importants

efforts de poussée, douloureuses, parfois accompagnées de rectorragies sur fissure anale. Cette situation est fréquente lors du changement de régime alimentaire : sevrage ou diversification alimentaire.

Chez le jeune enfant

Chez le jeune enfant en âge d'acquisition de la propreté, il est fréquent de rencontrer une attitude de « refus du pot ». Après un transit souvent normal, lors des premiers mois de vie, cette période est volontiers marquée par une attitude d'opposition vis-à-vis de la défécation dans le pot, ou les WC, avec une demande de maintien des couches alors que dans le même temps la propreté urinaire est acquise sans problème. La clinique est très stéréotypée : lors des besoins de défécation, l'enfant arrête ses activités en cours ou s'isole dans un coin, souvent toujours le même endroit. Il est alors contracté dans une nette attitude de rétention volontaire (contraction volontaire et intense du plancher pelvien et des muscles fessiers), toujours identique : sur la pointe des pieds, jambes croisées, ou dans une position assez inconfortable, accroupi un pied sous les fesses... Il est souvent rouge, transpirant ou hurlant, voire courant dans tous les sens. S'il donne, pour ses parents, l'impression de faire d'importants efforts de poussée, tous ses efforts sont en fait concentrés vers une impressionnante rétention volontaire. L'évolution peut se compliquer rapidement de fissures anales, avec parfois rectorragies, aggravant encore le cercle vicieux douleur-rétention volontaire, voire d'une congestion veineuse péri-anale à ne pas confondre avec de réels plexus hémorroïdaires (voir chapitre 24), voire enfin d'un prolapsus rectal. Le maintien de la couche lors des besoins de défécation est souvent nécessaire et parfois de façon prolongée. Les conditions d'examens sont souvent difficiles à cet âge. L'état général est conservé, excepté une baisse de l'appétit ou des changements de comportement après plusieurs jours sans selle. L'évolution est le plus souvent favorable mais peut parfois aboutir à une constipation persistante, voire à une encoprésie.

Chez le grand enfant (plus de 4 ans)

Le motif de consultation est souvent des douleurs abdominales chroniques, péri-ombilicales ou variables le long du cadre colique, évoluant par crises paroxystiques sur un fond douloureux. La constipation peut être connue

des parents, mais il est souvent difficile de préciser le transit d'un enfant devenu autonome et l'interrogatoire n'a alors que peu de valeur (la tenue d'un journalier peut être nécessaire). La palpation abdominale (ou un ASP) réalisée lors d'une crise douloureuse, mettra en évidence la rétention stercorale. La réalisation d'un ASP n'est pas justifiée pour un diagnostic de constipation, sauf en cas de rétention stercorale suspectée mais non prouvable par l'examen clinique (surpoids par exemple) [22.8]. Les causes de cette rétention sont assez stéréotypées à cet âge : mauvaise hygiène alimentaire avec un régime pauvre en fibres et en boissons, problème de l'accès aux toilettes scolaires, activité physique réduite et enfin refus d'interrompre ses activités.

Examens complémentaires [22.8-22.10]

Constipation organique

La réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'une pathologie organique ne doit pas être systématique, mais guidée par la présence de signes d'alarme (tab. 22.2) [22.8]. La maladie de Hirschsprung et la pseudo-obstruction sont traitées par ailleurs (voir chapitre 23), ainsi que l'allergie alimentaire (voir chapitre 3), la maladie cœliaque (voir chapitre 10). Les anomalies anorectales ou tumorales (antéposition, fistule, tumeur pelvienne) ont une prise en charge médicochirurgicale, aidée par différents examens dont les opacifications et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Les troubles ioniques (K, Ca) sont identifiés par les dosages biologiques, les causes neurologiques par la clinique, l'électrophysiologie, l'IRM. Les causes médicamenteuses sont de diagnostic souvent évident ainsi que l'hypothyroïdie.

Constipation fonctionnelle

La place des examens complémentaires est très réduite dans la constipation fonctionnelle, donc en l'absence de signes d'alerte devant faire rechercher une des pathologies organiques citées ci-dessus [22.8, 22.11-22.13]. La clinique est le plus souvent évidente, et l'encombrement stercoral est de nature à fausser l'interprétation de certains examens comme la manométrie ou le

lavement opaque. Les examens complémentaires sont réservés aux formes intractables, en cas d'échec d'un traitement bien mené (la principale cause d'échec étant le mauvais suivi du protocole thérapeutique), ou en présence de signes d'alarmes faisant évoquer une constipation organique [22.8].

Radiographie d'abdomen

La radiographie d'abdomen sans préparation n'est pas indiquée pour faire le diagnostic de constipation. Le diagnostic est clinique et les recommandations de bonne pratique déconseillent la réalisation de cet examen [22.8, 22.14]. Dans de rares cas en deuxième intention, elle permet de voir la taille et la localisation d'un fécalome, de vérifier, lorsqu'elles sont visibles, l'intégrité des pièces sacrées et lombaires. Certains conseillent cet examen lorsque le toucher rectal est impossible afin de visualiser un fécalome distal [22.8]. La radiographie est cependant incapable de distinguer la consistance des selles, et une diarrhée chronique peut donner le même aspect qu'une constipation. L'absence de selles permet parfois de poser le diagnostic de pathomimie, chez un enfant alléguant une constipation sévère.

Lavement opaque

Le lavement opaque est un examen irradiant qui n'a pas d'indication dans la constipation fonctionnelle. Les diagnostics de « megadolichocôlon » parfois suggérés sont plus la conséquence que la cause d'une constipation. Cet examen garde bien sûr un intérêt en cas de suspicion de constipation d'origine organique avec signes d'alerte.

Manométrie anorectale

La manométrie anorectale n'est utile que lors de suspicion de constipation organique (Hirschsprung, pseudo-obstruction, anomalie de l'innervation, séquelles d'imperforation anale) [22.9, 22.11, 22.15]. Elle est parfois prescrite devant une constipation fonctionnelle rebelle, où elle peut mettre en évidence un dysfonctionnement de la cinétique de la défécation (dyssynergie anorectale, ou asynchronisme abdominopelvien). Cette constatation peut permettre une rééducation sphinctérienne par *biofeedback*, possible en pratique dans les constipations rebelles au-delà de l'âge de 8 ans. Ce traitement n'est cependant pas conseillé dans les recommandations récentes [22.8].

Défécographie en rayons X ou IRM

La défécographie en rayons X ou IRM est un examen d'indication exceptionnelle en pédiatrie, permettant de filmer le déroulement de la défécation après lavement opaque et de diagnostiquer les perturbations de sa cinétique.

Échographie abdominale

L'échographie abdominale n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de constipation [22.8].

Biopsies rectales

Les biopsies rectales profondes s'entendent dans le cadre d'une suspicion de maladie de Hirschsprung, ou de pseudo-obstruction [22.8].

IRM

L'IRM est surtout utilisée dans le bilan de malformations, tumeurs, fistules, anomalies de la moelle. La recherche d'une anomalie médullaire peut être une indication exceptionnelle de cet examen pour certains, même en l'absence de signes d'alerte cliniques (fossette, tache, touffe de poils), dans les constipations terminales sévères rebelles [22.8].

Temps de transit des marqueurs

Le temps de transit des marqueurs est également d'indication exceptionnelle pour apprécier le temps total de transit et les zones de ralentissement de celui-ci (diagnostic des rares constipations de transit, par opposition aux constipations terminales, diagnostic d'encoprésie non rétentionnelle). Différentes techniques existent : ingestion unique de marqueurs radio-opaques et radiographie quotidienne, ingestion quotidienne de marqueurs de forme différente et radiographie finale. Les indications sont floues, et les résultats le plus souvent sans implication pratique dans la constipation fonctionnelle. Cet examen n'est pas recommandé en routine. Un examen voisin fait appel une technique de scintigraphie, sans intérêt d'après le consensus récent [22.8, 22.11].

Test au carmin

Le test au carmin, consistant à faire ingérer un colorant et noter les première et dernière apparitions de celui-ci, n'est pas indiqué dans une constipation fonctionnelle, où le résultat est prévisible.

Traitement de la constipation fonctionnelle

Traitements disponibles

[22.8, 22.9, 22.16, 22.17]

Éducation préventive

Les parents sont souvent démunis sur les attitudes et le langage à tenir vis-à-vis de la défécation. Des informations concernant la physiologie de la défécation pourraient avoir un effet préventif, et leur permettraient de comprendre le mécanisme initial du trouble afin de le prendre en compte. Ainsi une constipation secondaire à une attitude de rétention ne saurait être guérie par des laxatifs sans prise en charge du mécanisme en cause. Celle-ci inclut :

- le meilleur moment pour aller à la selle est lorsque survient la sensation de besoin, ou à la première occasion suivant ce moment ;
- la défécation ne devrait pas s'accompagner d'efforts de poussée brutaux et intenses, mais d'une poussée modérée. L'enfant doit prendre son temps (sans excès) pour une évacuation complète ;
- l'acquisition de la propreté doit s'envisager de façon naturelle, sans contrainte abusive ou conflit, à un âge adéquat (jamais avant la marche), en moyenne au-delà de 2 ans et dans des toilettes adaptées (pot, réducteur de lunette) ;
- les parents devraient prendre garde à ne pas donner une image négative de la défécation (« c'est sale », c'est « caca »...), mais de la présenter comme un acte naturel, quoique progressivement privé ;
- l'école est un endroit à risque où de nombreux enfants se retiennent, dès la maternelle. Les parents devraient être avertis et aborder le problème avec l'enfant et/ou les responsables de l'école ;
- certaines circonstances peuvent favoriser une constipation, qui peut s'aggraver ensuite par une volonté de rétention : épisode fébrile passager (fièvre, anorexie, absence d'activité physique), voyage en voiture prolongé (déshydratation relative, pas d'activité physique, toilettes des bords de routes) et toute situation où sont émises des selles dures ;
- un enfant se retenant, présentant des selles dures émises avec douleur, et à plus forte raison une encoprésie (*voir infra*), doit bénéficier d'une prise en charge adaptée rapide.

Régime alimentaire [22.10, 22.13, 22.18]

Si les conseils diététiques sont totalement inefficaces en cas d'attitude de rétention volontaire et de constipation sévère (pas de preuve d'un effet favorable des fibres et de l'eau de boisson), ils permettent d'éviter des constipations modérées ou plutôt une insuffisance du bol fécal. Un apport en fibres et en eau normal pour l'âge est conseillé dans le cadre d'une bonne hygiène alimentaire. Classiquement sont conseillés pour cela les légumes verts, les fruits et toute autre source de fibres (pain complet), à la dose totale de 5 g + 3 g par année d'âge [22.18]. Les boissons sucrées en excès sont déconseillées, car remplaçant d'autres aliments plus riches en fibres dans la ration calorique journalière. Certains jus de fruits ont un effet laxatif (présence de fibres, de sorbitol), comme les jus de poire, pomme pressée et prune. L'eau pure en quantité suffisante et l'activité physique (n'ayant fait l'objet d'aucune étude bien menée concernant la constipation avérée) complètent ces conseils [22.10, 22.18, 22.19].

Traitements médicamenteux per os [22.10, 22.12, 22.16]

Laxatifs

Plusieurs classes de laxatifs sont disponibles [22.17, 22.20] :

- les laxatifs émollients (huile de paraffine, docusate de sodium) ;
- les laxatifs osmotiques non fermentescibles (magnésium, polyéthylène glycol (PEG)), ou fermentescibles (lactulose). Le PEG est le traitement le plus efficace, devant l'huile de paraffine, puis le lactulose [22.16, 22.17, 22.21], la dose initiale conseillée de PEG est de 0,4 g/kg/j, la dose d'entretien étant de 0,2 à 0,8 g/kg/j. En cas de fécalomes, la dose de 1,5 g/kg pendant 3 à 6 jours est conseillée pendant 3 à 6 jours (voir *infra*). Le lactulose est le laxatif de deuxième intention ;
- les agents de masse (psyllium, sterculia), augmentant le poids et l'hydratation du bol fécal. Ils peuvent apporter un effet « fibres » dans les constipations modérées ou les insuffisances de bol fécal ;
- les laxatifs dits « stimulants » (senné, bourdaine, bisacodyl) : très peu utilisés en France du fait de la crainte de toxicité

colique, leur efficacité ne semble pas supérieure à celle du lactulose [22.17].

Perspectives

De nouvelles classes thérapeutiques sont encore au niveau de la recherche chez l'enfant : prucalopride (prokinétique), prostones (ouverture des canaux chlore), linaclotide [22.22]. Elles ne sont pas actuellement conseillées chez l'enfant, faute d'études pédiatriques. Cette donnée pourra évoluer dans l'avenir [22.23].

Traitements par voie anale

Trois types de traitements sont administrés par voie anale :

- les produits destinés à « déclencher » la défécation par une stimulation anale : microlavements, suppositoires de glycérine. Ces médicaments ont une efficacité modeste et ponctuelle ;
- les suppositoires émettant du gaz carbonique pour déclencher la sensation de besoin au niveau du rectum (Eductyl®). L'évacuation d'éventuels fécalomes est un préalable indispensable à leur utilisation, qui doit être limitée dans le temps ;
- les lavements, à base de phosphate (Normacol®), utilisés ponctuellement pour l'évacuation de fécalomes (désimpaction). Ils sont aussi efficaces que le PEG à forte dose, et évitent l'inconfort lié à l'augmentation initiale des fuites fécales lors de la phase de désimpaction par voie orale. L'indication doit être pesée en fonction d'éventuelles réticences de l'enfant vis-à-vis des manœuvres endo-anales.

Dans tous les cas, des écueils sont à éviter : utiliser la voie anale lorsque l'enfant est très réticent ; poursuivre abusivement ce traitement sur le long terme. Une érotisation inconsciente de l'administration de ces produits par l'enfant et/ou le parent est parfois sous-jacente et fait émettre des réserves à certains sur l'utilisation de tels traitements.

Pré et probiotiques

Les pré et probiotiques ne sont pas recommandés [22.8], de même que les médecines alternatives (acupuncture, homéopathie, ostéopathie...).

Prise en charge psychologique

Il est illusoire de vouloir traiter une constipation chez un enfant qui se retient par pudeur à l'école, qui se retient du fait

d'une éducation à la propreté inadaptée ou de sévices sexuels, sans prendre en compte la dimension psychologique du trouble. De même, constipation ou encoprésie peuvent donner lieu à des conséquences psychologiques et à des bénéfices secondaires qui doivent être pris en compte dans une prise en charge globale.

Des thérapies comportementales et des techniques d'éducation thérapeutique sont également proposées dans les cas difficiles [22.24, 22.25]. En revanche, il est aussi illusoire de traiter par la simple prise en charge psychologique des enfants qui ont une encoprésie sur fécalomes. Les deux prises en charge doivent être associées.

Rééducation [22.9]

La rééducation sphinctérienne par voie endo-anale peut être considérée comme invasive par certains. Devant une constipation sévère chez un enfant coopérant, chez qui la manométrie a montré une dyssynergie anorectale accessible à la rééducation, ce traitement peut être indiqué et efficace.

Chirurgie [22.26]

D'exceptionnelles interventions de sphinctéromyotomie ont pu être proposées devant des constipations fonctionnelles terminales rebelles, d'injection de toxine botulique, voire de lavements transappendiculaires ou de résection rectosigmoïdienne.

Fissure anale

Les fissures sont souvent la conséquence mais aussi parfois aussi la cause de la constipation. Le meilleur traitement est le traitement laxatif, qui permet la cicatrisation, associé à une toilette soigneuse et éventuellement application d'antiseptiques. Des pommades grasses couvrantes, cicatrisantes ou anesthésiantes peuvent être utiles en début de traitement, en cas de douleur due au contact ou au volume des selles [22.9].

Conduite du traitement [22.9]

La littérature nord-américaine et anglaise propose des algorithmes de traitements très différents de la pratique en France (utilisation large du picosulfate, docusate, senné), avec pour certains produits des preuves d'efficacité minces [22.16]. La référence [22.10] fournit un résumé complet des effets relatifs des différents laxatifs et autres mesures

thérapeutiques. Les propositions qui suivent sont une synthèse schématique des traitements utilisés en France [22.9, 22.13], de la pratique des auteurs et de la littérature concernant l'efficacité des différents traitements.

Hygiène de vie

Dans le cadre de la promotion d'une bonne hygiène de vie, rappeler à tous les conseils nutritionnels usuels et les conseils concernant la défécation.

Constipation légère ou passagère

En cas de constipation légère ou passagère, prescription brève de PEG ou lactulose, conseils pour éviter une attitude rétentive secondaire. Traiter d'éventuelles fissures.

Constipation sévère

En cas de constipation sévère avec ou sans encoprésie :

- désimpaction si fécalomes rectaux, par PEG à forte dose *per os* [22.27] ou lavements [22.8] ;
- traitement d'entretien par PEG, à dose suffisante pour obtenir des selles molles avec une durée de traitement proportionnelle à la durée passée des troubles (la dose et la durée de traitement doivent donc souvent être augmentées par rapport aux recommandations de la monographie). Les recommandations parlent d'un minimum de 2 mois de traitement, et 1 mois au-delà de la disparition des troubles. Les troubles digestifs peuvent augmenter en début de traitement jusqu'à évacuation complète des fécalomes ;
- si l'enfant l'accepte, des suppositoires dégageant du gaz carbonique peuvent être utilisés à la période initiale après désimpaction ;
- éducation au rétablissement d'habitudes défécatoires adéquates. Prise en charge de l'éventuelle cause d'ordre psychologique, des conséquences et éventuels bénéfices secondaires par conseils, éducation thérapeutique et si besoin entretiens avec un psychologue [22.24, 22.25].

Cas particuliers du nourrisson

Rassurer en cas de selles rares isolées chez l'enfant allaité, vérifier le régime et la reconstitution des laits artificiels ; en cas de diversification, petites quantités de jus de fruits. Le lactulose ou lactitol (avant 6 mois), puis le PEG peuvent être utilisés [22.9]. Les eaux fortement minéralisées sont

déconseillées. Une eau très utilisée en France s'écarte par plusieurs paramètres – sulfate, magnésium, calcium, minéraux totaux – de la composition jugée sûre pour le nourrisson, sans avoir apporté de preuve d'efficacité. L'association d'antécédents allergiques, d'un eczéma chez un nourrisson souffrant de constipation intraitable, peut faire suspecter et traiter une allergie aux protéines du lait de vache à forme digestive.

Constipation rebelle sévère

En cas de constipation rebelle sévère malgré un traitement bien conduit, approfondir l'enquête étiologique, envisager une rectomanométrie en vue d'une rééducation sphinctérienne [22.25]. La chirurgie est un dernier recours [22.26].

Devenir à long terme

Plusieurs études soulignent l'impact sur la qualité de vie à long terme [22.28] et la persistance de la constipation à l'âge adulte avec un retentissement parfois non négligeable [22.28, 22.29].

Encoprésie

L'encoprésie est un symptôme à part dans le domaine de la gastroentérologie pédiatrique, car il inclut à la fois un versant somatique et un versant psychique, dans des rapports variables. L'enfant encopréatique est souvent adressé au gastropédiatre, plus rarement au psychothérapeute en première intention. La prise en charge en est difficile et se heurte à de nombreux échecs ou rechutes. Les insuffisances d'une prise en charge monodisciplinaire attestent régulièrement de la nécessité de la collaboration entre les disciplines physique et psychique autour du patient et de sa famille.

Définition

La définition issue du DSM IV R est la suivante : « Emissions fécales répétées dans des endroits inappropriés (ex. : dans les vêtements ou sur le sol), qu'elles soient involontaires ou délibérées. Le comportement survient au moins une fois par mois durant au moins 3 mois. L'enfant a un âge chronologique d'au moins 4 ans, ou un niveau de développement équivalent. Le comportement n'est pas dû exclusivement aux effets physiologiques

directs d'une substance (ex. : laxatifs), ni à une affection médicale générale, si ce n'est par un mécanisme entraînant une constipation ». Dans le codage, le DSM IV distingue encoprésie avec constipation et incontinence par débordement, et encoprésie sans constipation, ni incontinence par débordement.

Le consensus de Rome III a, dans la même ligne, inclus les souillures dans les critères de définition de la constipation fonctionnelle et identifié l'incontinence fécale non rétentionnelle comme l'association de tous les signes suivants, chez un enfant avec un âge de développement d'au moins 4 ans, depuis au moins 2 mois [22.2] : au moins un épisode de défécation dans un endroit inapproprié par mois, l'absence de cause inflammatoire, anatomique, métabolique ou néoplasique pouvant expliquer le symptôme et l'absence de rétention fécale [22.2].

On note que ces définitions excluent les enfants de moins de 4 ans alors que l'on observe déjà avant cet âge des comportements encopréatiques. De même, certains patients opérés de maladie de Hirschsprung ou de malformation anorectale peuvent avoir, en plus des difficultés réelles neuromusculaires à l'acquisition de la propreté, un trouble encopréatique qui se rajoute, ce qui est pris en compte dans la définition de Rome III mais pas dans le DSM IV R.

Ce symptôme est source de polémique, même dans sa dénomination. Le « Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group », en juillet 2004, propose de regrouper sous le terme d'incontinence fécale, les souillures (*soiling*) et l'encoprésie (terme qui ne serait plus utilisé), et de distinguer dans les incontinenances fécales les incontinenances de cause organique et les incontinenances fécales fonctionnelles (FFI), soit associées à une constipation (fécalome, ou dyssynergie pelvienne), soit les incontinenances fécales fonctionnelles sans rétention [22.30].

Il arrive de porter le diagnostic d'encoprésie par défaut : enfant traité pour une diarrhée alors qu'il a une fausse diarrhée par souillures sur fécalome, ou par excès ; enfant ayant des selles liquides impérieuses et des pertes de selles en raison d'une diarrhée chronique.

Prévalence

L'encoprésie touche environ 3 % de la population pédiatrique [22.31], avec 30 % d'encopresies primaires, 70 % d'encopresies

secondaires. La prédominance masculine est de 3 à 4 pour 1, l'âge moyen de consultation de 6 ans environ.

Associations morbides

Comorbidité somatique

La constipation est très fréquente (55 à 80 % des cas, selon les séries), cause plutôt que conséquence.

Des souillures sont associées dans 24 % des cas à l'incontinence urinaire fonctionnelle (IUF) plus qu'à l'énurésie nocturne (5,5 %). Trois hypothèses ont été émises sur l'origine de cette association : contraction simultanée des sphincters anal et urétral, rétention stercorale par le fécalome qui appuie sur le trigone, ou retard commun de développement et maturation neurologique. Les enfants ayant une encoprésie associée à l'IUF ont plus de troubles psychologiques qu'en cas d'IUF seule : hyperactivité, troubles des conduites et de l'humeur [22.32].

Comorbidité psychopathologique

L'énurésie qui est également un symptôme mixte, psychique et fonctionnel, est associée à l'encoprésie à une fréquence pouvant atteindre 55 % des enfants encoprétiqes.

Il existe une association entre souillures et troubles psychologiques, qu'ils soient considérés comme primaires ou secondaires. Les patients ayant une encoprésie primaire ont une comorbidité plus fréquente. Les données démographiques et le niveau socioéconomique ne sont pas prédictifs de psychopathologie associée. Les symptômes rapportés sont multiples : troubles de l'attention avec hyperactivité, impulsivité, troubles de la régulation émotionnelle, troubles anxio-dépressifs, troubles du comportement (comportement opposant, antisocial, violence), phobies sociales, troubles obsessionnels compulsifs, retard mental (ou difficultés d'apprentissage) non spécifiques.

Physiopathologie

Versant digestif

On distingue l'encoprésie avec rétention et souillures par débordement, et l'encoprésie sans rétention avec transit normal ou parfois accéléré (polarité évacuatrice) ; les deux situations peuvent alterner chez un même patient.

Dans le premier cas, c'est la rétention plus ou moins volontaire qui est le pivot du symptôme. Elle survient par peur de défécations douloureuses (antécédents de fissure anale), ou pour des raisons purement psychogènes (*voir infra*). Les auteurs sont unanimes pour constater dans cette situation qu'il y a environ 80 % d'enfants qui ont une constipation préexistante. Il s'agit d'une constipation plus ou moins sévère idiopathique, fonctionnelle. L'encoprésie n'est pas observée dans la maladie de Hirschsprung. Le rôle des lésions locales douloureuses est souligné.

La plupart des études concluent à l'inutilité des examens complémentaires, sauf pour éliminer une maladie de Hirschsprung dans les cas de constipation très sévère. Des anomalies de la dynamique défécatoire ont été recherchées, mais il est difficile de savoir si elles sont cause ou conséquence. Les travaux les plus récents ne concluent qu'à un retard du réflexe recto-anal inhibiteur, qui est de durée supérieure, suivi d'un retour plus lent à la pression de base, entre des enfants ayant constipation et encoprésie *versus* constipation seule [22.33].

En cas d'encoprésie sans rétention, il peut s'agir de défécations volontaires, ou de perte du contrôle sphinctérien lors de décharges émotionnelles, parfois sur un transit accéléré de colopathie.

Versant psychopathologique

L'encoprésie est un avatar de l'apprentissage de la propreté ou une régression. C'est un trouble des conduites sphinctériennes, avec le plus souvent rétention, parfois évacuation délibérée, les deux polarités pouvant alterner. Ce symptôme appartient aux troubles psychosomatiques et traduit la fixation anale d'un conflit, d'une angoisse (événements de vie marquants, angoisse de séparation, dépression).

Il n'y a pas de psychopathologie ou de structure type chez l'enfant encoprétiqes.

Reid [22.34] insiste sur les dysfonctionnements dans la famille, en particulier la répression ou l'interdiction par les parents de la colère, les conflits fraternels, la réaction à des conflits conjugaux. Selon les situations, l'affect prédominant est, sur fond d'angoisse, la dépression souvent masquée, le manque d'estime de soi, ou l'agressivité.

Le correspondant psychologique des polarités rétention, évacuation, a été rapporté par Kreisler et Soulé [22.35], avec humour, à des

types de personnalités différents : type actif « délinquant », type passif « clochard », type « pervers », type « malade ».

Des travaux de démembrement psychopathologique [22.36, 22.37] ont décrit tous les registres de la psychopathologie infantile dans des proportions variables :

- encoprésie réactionnelle ;
- à polarité névrotique ;
- symptôme mixte : trouble névrotique à risque psychosomatique ;
- organisation perverse ;
- polarité psychosomatique ;
- trouble de la personnalité, psychopathie ;
- encoprésie et psychose.

La prise en charge, à la fois pédiatrique et psychothérapique, est différente selon le registre psychopathologique.

Prise en charge

La consultation (gastro)pédiatrique, associant à la précision clinique une ouverture vers le sens et la fonction du symptôme, par une approche globale et une écoute empathique de l'enfant et de sa famille, une anamnèse psychosomatique, des explications physiologiques, est plus importante et efficace que des explorations fonctionnelles le plus souvent inutiles ou néfastes dans ce contexte [22.38].

L'évaluation psychothérapique est préconisée dans un second temps lorsque l'on a pressenti et expliqué l'importance du versant psychogène du symptôme : dépression, trouble du développement, trouble comportemental, dysfonctionnement familial.

Traitement

Dans toutes les méta-analyses, les meilleurs résultats sont obtenus en combinant le traitement médical et le traitement comportemental et/ou psychothérapique [22.39].

Traitement médical

Le traitement médical est la première nécessité pour permettre une amélioration de l'aspect psychologique. Ses modalités dépendent de l'importance de la constipation et de la stase stercorale (*voir supra*) : désimpaction du fécalome si besoin, traitement local de lésions douloureuses, traitement de la constipation par des conseils diététiques (sans être trop rigide dans ce contexte de difficultés psychologiques) et des laxatifs

osmotiques. Il faut éviter autant que possible les traitements locaux par suppositoires et lavements.

La rééducation anorectale par technique de *biofeedback* peut donner de bons résultats à court terme, mais n'améliore pas l'évolution à long terme. Elle est indiquée si la composante fonctionnelle et la constipation sont majeures, en l'absence d'une entrave psychologique importante.

À l'inverse, s'il s'agit de fuites stercorales chez un enfant ayant une diarrhée colique bénigne, le traitement médical vise à améliorer la consistance des selles pour permettre un meilleur contrôle (*voir chapitre 11*).

Traitement du trouble du comportement

Il s'agit de modifier les troubles du comportement sphinctérien, le plus souvent rétention, parfois passivité ou évacuation délibérée, en essayant de comprendre comment ils se sont installés. Dans tous les cas, des explications et des schémas permettent à l'enfant et aux parents de comprendre et de se représenter le fonctionnement digestif et son trouble.

Les méthodes comportementales ou training associent plus ou moins des horaires rituels, avant et après l'école, pour aller aux toilettes, des récompenses ou renforcement, pour certains dans certaines circonstances la tenue d'un calendrier, une incitation de l'enfant à être vigilant à ses sensations de besoin et à y répondre immédiatement. Ceci s'associe à une forme de « guidance » à l'intention des parents et de l'enfant.

Traitement psychothérapique

Les modalités sont les psychothérapies cognitives et comportementales, la psychothérapie familiale [22.34], individuelle, d'inspiration psychodynamique ou psychanalytique, selon les possibilités offertes localement et les coopérations habituelles. Le choix de thérapies brèves ou longues, de l'enfant seul ou de la famille dépend de la problématique et des constellations psychiques en présence [22.36].

Les publications pédopsychiatriques les plus récentes font état d'essais médicamenteux avec des psychotropes, antidépresseurs ou psychostimulants (sertraline, atomoxetine, méthylphénidate) [22.40-22.42], pour traiter l'encoprésie chez des enfants ayant ou non des troubles associés de l'attention et une

hyperactivité, mais qui pourraient participer de l'inflation actuelle de l'utilisation des psychotropes chez l'enfant.

Suivi

En plus d'un suivi psychologique ou pédo-psychiatrique, le suivi pédiatrique est nécessaire, même si la constipation est absente, pour continuer à aider l'enfant dans l'investissement de son corps et de son fonctionnement, et être vigilant sur les rechutes ou les déplacements du symptôme.

Évolution

Les résultats des publications sont à interpréter en fonction du mode de recrutement et de l'équipe d'accueil, pédiatrique ou pédopsychiatrique. Dans toutes les séries, l'évolution à court et long terme dépend plus du registre psychologique du symptôme que de la sévérité de la constipation sous-jacente. Dans la série d'une unité de pédopsychiatrie accueillant des patients insuffisamment améliorés par le traitement conventionnel, bénéficiant d'un traitement « double », on observait 83 % de guérison à 6 ans (36 % à 1 an, 51 % à 3 ans) [22.43]. L'évolution peut être longue et émaillée de rechutes, et toutes les études font état de 15 à 20 % de cas récalcitrants, chez qui l'écueil semble être d'ordre psychopathologique et comportemental.

Conclusion

L'expérience et les données de la littérature confirment le caractère psychosomatique de l'encoprésie, et la nécessité d'un abord psychologique en complément de l'évaluation pédiatrique initiale de la constipation, et du traitement « conventionnel » de la constipation et des lésions anales éventuelles. Les examens invasifs et le *biofeedback* sont le plus souvent inutiles. Des progrès restent nécessaires dans l'évaluation et la compréhension psychologiques du symptôme, du contexte familial et des troubles associés (troubles des conduites, troubles émotionnels). L'abord familial du symptôme semble être souvent une option bénéfique.

Références

[22.1] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders:

neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1519-26.

[22.2] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1527-37.

[22.3] Scott SM, van den Berg MM, Benninga MA. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011 ; 25 : 103-18.

[22.4] Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. Constipation in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 8 : 502-11.

[22.5] Voskuijl WP, van Ginkel R, Benninga MA *et al.* New insight into rectal function in pediatric defecation disorders : disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 62-7.

[22.6] Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY *et al.* Diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 955-63.

[22.7] Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ; 43 : e1-13.

[22.8] Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY *et al.* Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children : evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 258-74.

[22.9] Kalach N, Campeotto F, Arhan P *et al.* Constipation fonctionnelle de l'enfant : stratégie des explorations et orientations. *J Pediatr Puer* 2009 ; 22 : 326-36.

[22.10] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65365/pdf/TOC.pdf>

[22.11] Burgers R, Di Lorenzo C. Diagnostic testing in constipation : is it necessary? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 53 : S49-51.

[22.12] Philichi L. When the going gets tough. Pediatric constipation and encopresis. *Gastroenterol Nurs* 2008 ; 31 : 121-30.

[22.13] Lachaux A, Roy P. Du symptôme au diagnostic. La constipation. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 95-101.

[22.14] Haute autorité de santé. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale 2005 : p. 91. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468917/guide-du-bon-usage-des-examens-d-imagerie-medicale

- [22.15] Noviello C, Cobelis G, Papparella A *et al.* Role of anorectal manometry in children with severe constipation. *Colorectal Dis* 2009 ; 11 : 480-4.
- [22.16] Van Wering HM, Tabbers MM, Benninga MA. Are constipation drugs effective and safe to be used in children? *Expert Opin Drug Saf* 2012 ; 11 : 71-82.
- [22.17] Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK *et al.* Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; CD009118.
- [22.18] Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY *et al.* Nonpharmacological treatments for childhood constipation. Systematic review. *Pediatrics* 2011 ; 128 : 753-61.
- [22.19] Bae SH, Son JS, Lee R. Effect of fluid intake on the outcome of constipation in children: PEG 4000 versus lactulose. *Pediatr Int* 2010 ; 52 : 594-7.
- [22.20] Montgomery DF, Navarro F. Management of constipation and encopresis. *J Pediatr Health Care* 2008 ; 22 : 199-204.
- [22.21] Candy D, Belsey J. Macrogol laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009 ; 94 : 156-60.
- [22.22] Coccorullo P, Quitadamo P, Martinelli M *et al.* Novel and alternative therapies for childhood constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : S104-6.
- [22.23] Mugie SM, Korczowski B, Bodi P *et al.* Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 1285-95.
- [22.24] van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA *et al.* Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioural intervention program. *Patient Educ Couns* 2007 ; 67 : 63-77.
- [22.25] Culbert TP, Banez GA. Integrative approaches to childhood constipation and encopresis. *Pediatr Clin N Am* 2007 ; 54 : 927-47.
- [22.26] Clayden GS, Adeyinka T, Kufeji D *et al.* Surgical management of severe chronic constipation. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 859-60.
- [22.27] Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgaaf MG *et al.* Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation : enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009 ; 124 : e1108-15.
- [22.28] Bongers ME, Benninga MA, Maurice-Stam H *et al.* Health-related quality of life in young adults with symptoms of constipation continuing from childhood into adulthood. *Health Qual Life Outcomes* 2009 ; 2 : 7-20.
- [22.29] Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB *et al.* Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010 ; 126 : e156-62.
- [22.30] Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG *et al.* The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 40 : 273-5.
- [22.31] van der Wahl MF, Benninga MA, Hirasing RA. The Prevalence of Encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 40 : 345-8.
- [22.32] Von Gontard A, Hellmann E. Comorbidity of functional urinary incontinence and encopresis: somatic and behavioural associations. *J Urol* 2004 ; 171 : 2644-7.
- [22.33] Raghunath N, Glassman MS, Halata MS *et al.* Anorectal motility abnormalities in children with encopresis and chronic constipation. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 293-6.
- [22.34] Reid H, Bahar R. Treatment of encopresis and chronic constipation in young children: clinical results from interactive parent-child guidance. *Clin Pediatr* 2006 ; 45 : 157-64.
- [22.35] Kreisler L, Soulé M, Fain M. L'encopré-sie. In : *L'Enfant et son corps*. Paris : PUF, 1974 : 389-409.
- [22.36] Cramer B, Palacio-Espasa F, Dufour R *et al.* Trente-six encoprétiques en thérapie. *Psychiatr Enfance* 1983 ; 26 : 309-410.
- [22.37] Missonnier S, Boige N. L'encoprésie de l'enfant : une réévaluation bidisciplinaire du concept et du traitement. *Psychiatrie de l'Enfant* 1998 ; 41 : 87-161.
- [22.38] Boige N, Missonnier S, Bellaïche M, Foucaud P. Abord psychosomatique de l'encoprésie. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 1331-7.
- [22.39] Brazzelli M, Griffiths PV, Cody JD, Tappin D. Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (12) : CD00240.
- [22.40] Mendhekar DN, Gupta N. Use of Sertraline in childhood retentive encopresis. *Ann Pharmacother* 2010 ; 44 : 395.
- [22.41] Hergüner S, Hergüner A. Atomoxetine for encopresis in 2 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012 ; 32 : 302-3.
- [22.42] Bilgic A. The possible effect of methylphenidate on secondary encopresis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 ; 35 : 647.
- [22.43] Ünal F, Pehlivan Türk B. Encopresis : long-term clinical outcome of 67 cases. *Turk J Pediatr* 2005 ; 47 : 53-7.

Maladie de Hirschsprung et pseudo-obstructions intestinales chroniques

Guillaume Podevin, Ariane Perry, Marc Bellaïche, Jean-Pierre Hugot

Points essentiels

- La maladie de Hirschsprung (MH) et les pseudo-obstructions intestinales chroniques (POIC) se révèlent par des occlusions intestinales dues à des troubles de la motricité digestive sans obstacle anatomique.
- Leur diagnostic repose sur les examens radiologiques qui éliminent un obstacle anatomique, la manométrie qui confirme le trouble moteur, et l'histologie, nécessaire au diagnostic de certitude de MH et qui classe les POIC.
- La MH est une maladie génétique complexe caractérisée par une aganglionnose de la partie distale de l'intestin.
- Dans sa forme courte, la plus fréquente, la MH est curable chirurgicalement dans les premières semaines de vie. L'évolution est favorable dans la très grande majorité des cas, avec rarement une incontinence ou une constipation résiduelle.
- Les aganglionnoses coliques totales ou les MH étendues au grêle ont des pronostics plus réservés du fait d'un éventuel grêle court séquellaire et de troubles de la motricité résiduels. Ces formes étendues sont volontiers syndromiques et familiales.
- Les POIC de l'enfant forment un ensemble de situations anatomocliniques variées. La dysmotricité digestive est observée le plus souvent dès la période néonatale. Elle est diffuse, avec parfois une atteinte urinaire associée,

ooo

réalisant alors le syndrome microcôlon-mégavessie. Plus rare que chez l'adulte, une cause primitive doit être recherchée systématiquement, en particulier une maladie mitochondriale.

- Le traitement des POIC associe une assistance nutritionnelle et des stomies de dérivation. L'évolution se fait le plus souvent vers une insuffisance intestinale chronique durable avec dépendance à la nutrition parentérale.

Maladie de Hirschsprung

C'est en 1886 que Harald Hirschsprung, pédiatre danois, a rapporté les deux premiers cas de la maladie. Il faut attendre le milieu du XX^e siècle pour que soit décrite l'absence congénitale d'innervation de la partie terminale du tube digestif due à un défaut de migration des cellules ganglionnaires parasympathiques des plexus myentériques. Cette migration se faisant dans le sens crâniocaudal, la lésion apéristaltique est continue et remonte plus ou moins haut sur le tube digestif à partir du rectum. Cette maladie congénitale a été classée dans les neurocristopathies par Bolande en 1974, car les cellules ganglionnaires du système neuroentérique proviennent des crêtes neurales. Depuis les années 1980, des progrès substantiels ont été faits dans la compréhension de la maladie et de sa prédisposition génétique. De même, depuis la première cure chirurgicale réalisée par Orvar Swenson en 1948, le concept de chirurgie mini-invasive a amélioré la prise en charge chirurgicale de la majorité des patients.

Épidémiologie – Génétique

L'incidence de la maladie de Hirschsprung (MH) est de 2/10 000 naissances environ. Elle varie en fonction de l'ethnie, avec dans une étude californienne une incidence de 2,8/10 000 naissances chez les Asiatiques, 2,1/10 000 chez les Afro-Américains, 1,5/10 000 chez les Caucasiens, et 1/10 000 chez les Hispaniques [23.1]. L'atteinte rectosigmoïdienne, correspondant à la forme courte de la maladie, représente plus de 80 % des cas, avec une prédominance masculine (4 garçons/1 fille). Le sex-ratio est au contraire équilibré dans les formes plus longues (20 %) qui peuvent atteindre tout le côlon (10 %), voire une partie de l'intestin grêle (1 %). Les formes familiales ne représentent que 15 % de la totalité des cas, mais près de 50 % des atteintes coliques totales. Environ 15 % des cas de MH sont associés à une malformation congénitale génito-urinaire (6 %), cardiaque (4,5 %), gastro-intestinale ou neurologique (4 %). Des anomalies chromosomiques sont retrouvées dans 12 % des cas, principalement la trisomie 21. Enfin, la MH peut s'intégrer dans des syndromes variés (Bardet-Biedl, Haddad, Mowat-Wilson, Ondine, Riley-Day, Shah-Waardenburg, Smith-Lemli-Opitz), ou s'associer à une néoplasie endocrine multiple de type 2A (MEN2A).

La MH isolée est une maladie génétique complexe, à pénétrance faible, dépendante du sexe et de la longueur du segment atteint. Le risque de récurrence dans la fratrie est globalement de 4 %, mais il est de moins de 1 % chez une fille dont le père présentait une forme courte et de 25 % chez un garçon dont la mère avait une forme longue.

Plus de 10 gènes ont été impliqués, mais la médiocre corrélation génotype-phénotype limite l'intérêt d'une recherche de mutations dans les MH isolées. Le proto-oncogène *RET* (*rearranged during transfection*), situé sur le bras long du chromosome 10 et codant pour le récepteur de la tyrosine kinase, est le gène le plus impliqué dans la MH. Il joue un rôle essentiel dans la prolifération du système neuroentérique normal. Des mutations de *RET* sont présentes dans plus de 75 % des formes étendues et 50 % des formes familiales, mais aussi dans 15 % des formes courtes sporadiques. Il existe une empreinte maternelle, 78 % des mutations *RET* identifiées étant sur le chromosome maternel. Des mutations de ligands de *RET* (GDNF ou *glial cell line derived neurotrophic factor* et NRTN

(ou NTN) ou *neurturine*) ou d'un corécepteur de GDNF (GFRA1 ou *GDNF family receptor alpha-1*) ont également été décrites [23.2]. Les mutations des exons 10 et 11 du gène *RET* des MEN2A, associées à une prédisposition au cancer, pourraient justifier une recherche systématique dans la MH. Celle-ci n'est pas réalisée à ce jour en France.

La voie de signalisation des endothélines (récepteur de l'endothéline B ou *EDNRB* et son ligand, l'endothéline 3 ou *EDN3*) est plus rarement impliquée dans la MH (5 % des cas). Les mutations des endothélines B/3 peuvent être aussi responsables d'anomalies pigmentaires de la peau et d'une surdité de perception, réalisant alors le syndrome de Waardenburg de type 4 ou syndrome de Shah-Waardenburg. Les autres gènes impliqués à des degrés divers sont : *ECE1*, *SOX10*, *ZFHX1B*, *Phox2b* et *LICAM*.

Toutes les formes syndromiques de la MH ont un mode de transmission mendélien, à l'inverse des formes isolées. Il est primordial de les rechercher pour permettre un conseil génétique adapté.

Physiopathologie

La MH est caractérisée par un défaut de migration des cellules ganglionnaires parasympathiques au niveau de l'intestin terminal. L'endothéline B maintient, à partir du cæcum, les neurones en migration dans un état indifférencié, leur permettant ainsi de poursuivre leur migration jusqu'au rectum tandis que *RET* permet la prolifération et la différenciation des cellules nerveuses ganglionnaires après leur migration. Les rongeurs atteints de mutations de la voie de l'endothéline B ont aussi des anomalies des cellules ganglionnaires, ce qui pourrait expliquer les troubles moteurs résiduels (dysplasie neuronale) observés chez certains patients après résection du segment aganglionnaire [23.3].

L'absence de cellules ganglionnaires empêche l'onde péristaltique de se propager vers l'aval, menant à une occlusion fonctionnelle. Celle-ci est d'autant plus marquée qu'il s'agit d'une forme courte, car il s'y associe une hypertonicité du segment aganglionnaire et du sphincter anal. Les mécanismes invoqués pour cette contraction rectale sont l'hyperinnervation sympathique cholinergique, le défaut de neurones inhibiteurs sécrétant d'oxyde nitrique (NO) et des anomalies des cellules interstitielles de Cajal [23.4]. La stase au-dessus du segment aganglionnaire

peut provoquer une pullulation microbienne et une translocation bactérienne dans la paroi intestinale, parfois compliquées d'entéocolite. Ce risque persiste après la résection chirurgicale, probablement du fait d'anomalies des mécanismes de défense intestinale épithéliale. Des anomalies du mucus digestif et un déficit en IgA intraluminal ont été décrits chez des patients ayant une entéocolite postopératoire [23.3].

Diagnostic

Dans la mesure où la maladie de Hirschsprung est une anomalie histologique sans malformation anatomique, il n'y a pas de diagnostic anténatal morphologique possible. Dans la majorité des cas, les manifestations cliniques sont reconnues dès la naissance. Le retard à l'émission du méconium est le signe classique. Le méconium est émis dans les 24 premières heures de vie chez 95 % des nouveau-nés sains contre 10 % des nouveau-nés atteints de MH. Le tableau clinique complet est celui d'une occlusion basse initialement bien tolérée, avec météorisme, refus alimentaire, puis vomissements bilieux. Ce tableau peut s'aggraver avec l'apparition de signes infectieux secondaires à une entéocolite, ou d'une péritonite secondaire à une perforation diastatique du cæcum : il s'agit de complications majeures, qui sont responsables de la mortalité liée à la MH et peuvent être évitées par une prise en charge rapide de l'occlusion.

À l'examen, le toucher rectal, en levant le spasme rectal, peut retrouver une sensation en « doigt de gant » dans les formes basses de MH. La montée d'une sonde rectale permet l'évacuation explosive de gaz et de selles liquides, très évocatrice des formes rectosigmoïdiennes.

Les signes cliniques peuvent être plus tardifs, sous la forme d'une constipation chronique qui a pour caractéristiques d'être présente depuis la naissance et souvent associée à un retard de croissance, voire une anémie ou une hypoalbuminémie. Il n'y a pas d'encoprésie. Les selles sont rares et rubanées, contrairement aux selles observées en cas d'encoprésie, qui sont volumineuses, bouchant les toilettes. Le toucher rectal montre classiquement l'absence de selles dans l'ampoule rectale.

La présentation néonatale sous la forme d'une occlusion basse justifie la réalisation d'une radiographie d'abdomen sans préparation, qui confirme la distension intestinale

diffuse et l'absence d'air dans le rectum. Un lavement opaque aux hydrosolubles est toujours réalisé pour éliminer une autre cause d'occlusion (iléus méconial, syndrome du microcôlon gauche, atrésie, etc.). L'aspect radiologique dépend du niveau de l'atteinte. Dans les formes coliques courtes classiques, le segment d'amont normalement innervé est dilaté tandis que le segment d'aval est spasmodé, provoquant une disparité de calibre très évocatrice de la maladie (fig. 23.1). Il a été évoqué des formes ultracourtes, de quelques centimètres, sans anomalie du lavement opaque, mais cette entité est très discutée. Dans les formes coliques totales sans atteinte du grêle, le lavement opaque est souvent trompeur. On parle d'aspect « simplifié », « en tuyau de plomb » ou « en point d'interrogation », sans vraie dilatation ou disparité de calibre (fig. 23.2). Une MH étendue doit être systématiquement évoquée devant une occlusion basse sans dilatation colique. Dans les formes étendues au grêle, l'aspect est celui d'un microcôlon d'exclusion.

La manométrie anorectale, réalisée en deuxième intention, après le lavement opaque en cas d'occlusion basse à révélation néonatale, est souvent proposée en première intention pour dépister les formes tardives. Elle montre une hypertonie sphinctérienne et surtout l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur.



Figure 23.1 Lavement opaque d'une forme courte de maladie de Hirschsprung chez un nouveau-né, montrant un spasme rectal et une distension sigmoïdienne, avec une disparité de calibre entre les deux (flèche).

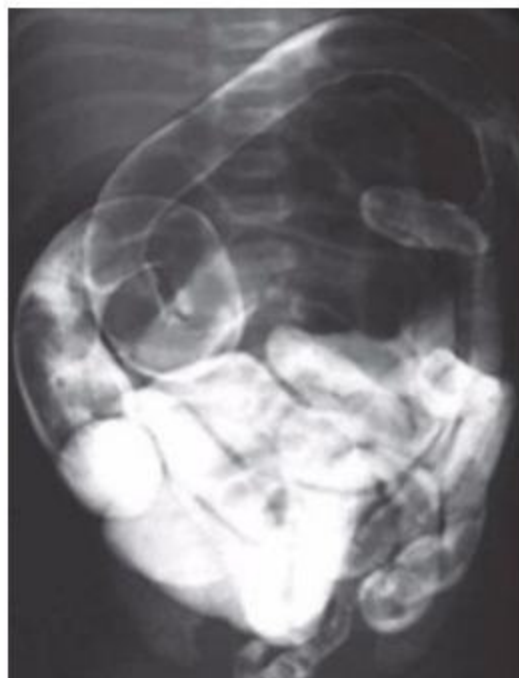


Figure 23.2. Lavement opaque d'une forme longue, colique totale, de maladie de Hirschsprung, montrant un aspect simplifié du côlon, « en tuyau de plomb ».

La confirmation diagnostique est dans tous les cas histologique, basée sur la biopsie rectale. Celle-ci peut être faite avec une pince de section-aspiration, permettant une biopsie de la muqueuse et de la sous-muqueuse, au lit du patient, sans anesthésie car elle est indolore. Il s'agit sinon d'une biopsie rectale pan-pariétale chirurgicale, sous anesthésie générale. Les colorations classiques sur prélèvements fixés ont pour but d'affirmer l'absence de cellules ganglionnaires, ce qui nécessite d'examiner de nombreuses coupes pour avoir une bonne spécificité. Les biopsies par section-aspiration peuvent générer des faux positifs si le prélèvement est trop bas, à moins de 2 cm de l'anus, ou trop superficiel. C'est pourquoi la mise en évidence histochimique par les acétylcholinestérases des fibres cholinergiques extrinsèques hypertrophiées est souvent associée aux colorations standard. Elle permet un résultat rapide mais nécessite des prélèvements congelés, et la sensibilité peut descendre jusqu'à 85 % en fonction des séries. La perte d'expression de la calrétinine mise en évidence en immunohistochimie a permis de contourner ces inconvénients, puisque cette technique simple est applicable sur des prélèvements déjà fixés et qu'il n'y a pas eu de faux positif dans une série de 130 prélèvements [23.5]. Lors de l'intervention curatrice, l'examen

extemporané des biopsies peropératoires, puis l'examen de la pièce de résection, sont indispensables pour confirmer que l'ensemble de la zone aganglionnaire (y compris la zone de transition hypoganglionnaire) a été réséqué et que l'abaissement chirurgical a été réalisé en zone saine.

Prise en charge thérapeutique

À la naissance, le traitement est celui de l'occlusion : réanimation hydroélectrolytique et pose d'une sonde nasogastrique d'aspiration. L'évacuation des selles et des gaz (« nursing ») peut être obtenue dans la majorité des cas par des sondages rectosigmoïdiens avec lavements au sérum salé isotonique (10 mL/kg), 2 à 3 fois par jour. Si ces mesures ne sont pas efficaces, il faut réaliser une intervention chirurgicale pour dériver le tube digestif en amont de la zone aganglionnaire, en considérant qu'il peut s'agir d'une forme haute de MH. Dans l'idéal, cette stomie est placée après réception des résultats des biopsies peropératoires extemporanées qui précisent l'extension anatomique de la MH. Si ces examens ne sont pas disponibles, la stomie est effectuée en amont de la disparité de calibre visible sur le lavement opaque préopératoire et/ou lors de l'intervention. En l'absence de disparité de calibre évidente, il est réalisé une iléostomie, efficace par argument de fréquence dans 99 % des cas. En cas d'entérocolite, un traitement antibiotique à large spectre et une réanimation sont rapidement mis en œuvre, associés à une évacuation urgente des selles par sondage rectal ou par stomie de dérivation.

Une fois la situation stabilisée, le traitement curatif est proposé. Il est toujours chirurgical, avec l'objectif de réséquer la zone aganglionnaire et d'abaisser au niveau du canal anal le tube digestif d'amont normalement innervé. La date de l'intervention est déterminée en fonction de la longueur de l'atteinte digestive et de la tolérance clinique. Elle est le plus souvent néonatale immédiate ou différée de quelques semaines dans les formes courtes, sous couvert de sondages rectaux efficaces pendant la période d'attente. Elle peut être retardée, après réalisation d'une stomie de décharge, dans les formes compliquées ou dans les formes longues.

Trois techniques chirurgicales ont été décrites, par l'Américain Swenson en 1948, le Français Duhamel en 1956 et l'Italien Soave en 1964. Elles diffèrent par les modalités de dissection périnéale et d'anastomose

avec ou sans réservoir. Aucune n'a montré de supériorité par rapport aux autres dans les résultats à long terme, en sachant que l'intervention de Duhamel avec réservoir rectal est plutôt à réserver aux formes étendues. Les interventions de Swenson ou de Soave sont réalisées par voie périnéale pure dans les formes courtes et les trois types d'intervention par voie coelioscopique et périnéale pour les formes longues, limitant ainsi dans tous les cas l'agression pariétale et améliorant les suites postopératoires immédiates.

Complications et évolution à long terme

Le risque d'entérocolite persiste dans environ 10 % des cas, parfois tardivement après la chirurgie [23.6]. Il est plus fréquent en cas d'entérocolite préopératoire et de trisomie 21. Il faut prévenir les parents de ce risque, afin qu'ils réalisent une évacuation des selles par sondage rectal en cas de ballonnement abdominal ou de ralentissement du transit, et qu'ils consultent en urgence en cas de syndrome « gastroentéritique » mal toléré, avec de la fièvre. L'entérocolite peut en effet évoluer vers un sepsis grave, nécessitant des mesures de réanimation et une dérivation digestive de sauvetage.

En cas d'épisodes répétés d'entérocolite, il faut rechercher une cause mécanique de mauvaise vidange du côlon abaissé. Il peut s'agir d'une sténose détectable au toucher rectal, accessible le plus souvent aux dilata-tions à la bougie. Une rotation de l'intestin sur son axe (« twist ») lors de l'abaissement doit aussi être recherchée, en particulier en cas d'intervention par voie périnéale pure. Le diagnostic dans ce cas est souvent difficile, y compris sur le lavement opaque et il faut savoir réaliser une coelioscopie pour le confirmer, sectionner le méso cravatant le côlon abaissé et réaliser un abaissement itératif. La suspicion d'un défaut persistant de l'innervation par abaissement en zone pathologique ou transitionnelle justifie, en l'absence de cause mécanique authentifiée, la réalisation de biopsies du côlon abaissé [23.7].

Dans les formes étendues, une anomalie de la motricité du segment d'amont est fréquente (dysplasie neuronale), source de difficultés récurrentes avec la nécessité d'une prise en charge médicochirurgicale prolongée. En l'absence d'obstacle anatomique, une hypertonie du sphincter anal peut être

retrouvée à la manométrie anorectale. Ce spasme peut être levé transitoirement par une injection de toxine botulique dans le sphincter anal interne.

Les suites opératoires à distance peuvent être compliquées d'une incontinence anale. Elle est fréquente chez le jeune enfant (plus d'un tiers des cas), mais s'améliore avec l'âge et ne concerne qu'environ 10 % des adolescents [23.8, 23.9]. Il s'agit souvent d'une incontinence partielle, avec des défécations volontaires mais des souillures plus ou moins importantes entre les selles. La physiopathologie de cette incontinence est multifactorielle. Il peut s'agir d'une malfaçon chirurgicale, exceptionnellement par une dissection périnéale trop large lésant les nerfs des plexus honteux et sacrés, avec une incontinence urinaire associée et plus tard des troubles sexuels. Il peut aussi s'agir d'une anastomose colo-anale trop basse, en particulier en cas d'intervention chirurgicale par voie périnéale pure en période néonatale. Ces causes chirurgicales sont rares et ne s'améliorent pas avec le temps.

L'absence de rectum (réséqué lors de l'intervention) rend souvent difficile l'apprentissage de la propreté, par absence de sensation de plénitude rectale et donc de besoin. L'absence de réflexe recto-anal inhibiteur provoque de plus des contractions coliques sus-anales fréquentes. Il peut en résulter des troubles du transit. La constipation est fréquente, en particulier après une intervention de Duhamel, et doit être prise en charge énergiquement. Il peut aussi exister une diarrhée chronique, notamment dans les formes longues du fait de la colectomie et de la dysmotricité du segment d'amont. Cette diarrhée peut se compliquer d'excoriations périnéales majeures, de prise en charge difficile. Dans ces formes coliques totales, une stomie de dérivation au long cours peut être discutée.

Les exceptionnelles formes avec atteinte étendue de l'intestin grêle posent le problème d'un syndrome du grêle court, avec nécessité d'une assistance nutritionnelle au long cours. En dehors de ces cas très particuliers, la qualité de vie à long terme des patients est plutôt satisfaisante, y compris dans les formes longues, avec une adaptation qui se poursuit à l'âge adulte [23.10]. L'incontinence ou l'association à d'autres malformations congénitales (trisomie 21, formes syndromiques) sont les principaux facteurs impactant cette qualité de vie.

Pseudo-obstructions intestinales chroniques

Les pseudo-obstructions intestinales chroniques (POIC) sont des maladies rares, caractérisées par des épisodes occlusifs récurrents ou chroniques, sans obstacle organique et sans zone aganglionnaire, de début néonatal ou plus rarement retardé chez l'enfant [23.11, 23.12]. Elles forment un ensemble de situations cliniques très polymorphes, dont la fréquence est mal connue. Il s'agit le plus souvent de maladies graves, durant toute la vie, qui s'accompagnent d'une insuffisance intestinale sévère avec dépendance à une assistance nutritionnelle. Malgré la prise en charge médicochirurgicale, les POIC entraînent souvent une qualité de vie médiocre et une mortalité élevée.

Les POIC traduisent une altération neuromusculaire du tube digestif. Au contraire des troubles de la motricité localisés (maladie de Hirschsprung, achalasie, gastroparésie), cette anomalie est le plus souvent généralisée à l'ensemble du tube digestif et peut concerner d'autres organes. L'anomalie peut être la conséquence de pathologies systémiques ou neuromusculaires sous-jacentes (**tab. 23.1**) mais chez l'enfant, elle est le plus souvent idiopathique, sans étiologie reconnue. Une classification basée sur l'analyse histologique permet une orientation entre les causes neurologiques, musculaires ou mésenchymateuses. Cette classification modifie peu la prise en charge qui est essentiellement symptomatique.

Tableau 23.1 Causes des POIC secondaires à évoquer systématiquement.

- Maladie mitochondriale
- Connectivite (lupus, sclérodermie), maladie auto-immune
- Dystrophie musculaire
- Neuropathie du système nerveux autonome, diabète
- Néoplasie endocrine multiple (NEM) de type 2B
- Hypothyroïdie
- Infection virale (EBV, CMV, varicelle, JC virus) ou parasitaire (maladie de Chagas)
- Syndrome paranéoplasique, amylose
- Maladie d'Ehler-Danlos
- Médicaments : antidépresseurs et anxiolytiques, phénothiazidiques, vincristine
- Grêle radique

Diagnostic

Les épisodes occlusifs associent de manière variable un ballonnement abdominal souvent majeur, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, et un arrêt des matières et des gaz, ou au contraire de la diarrhée. Le tableau d'occlusion conduit parfois à des laparotomies exploratrices, souvent multiples, sans obstacle anatomique identifié.

L'anomalie motrice entraîne une malabsorption globale avec une pullulation digestive. Les difficultés de croissance sont habituelles et les POIC représentent 15 % des cas d'insuffisance intestinale nécessitant une nutrition parentérale au long cours [23.12]. Lorsqu'elle est secondaire à une maladie générale ou associée à une atteinte d'autres organes ayant un système nerveux autonome et des muscles lisses (vessie, vésicule biliaire), le diagnostic est plus facile à poser. Dans le cas contraire, l'errance diagnostique est fréquente. Le syndrome de Münchhausen par procuration doit être évoqué comme diagnostic différentiel.

À l'imagerie, le signe le plus fréquemment et le plus facilement retrouvé est la dilatation intestinale, souvent globale avec des niveaux hydro-aériques multiples sur le grêle et le côlon. L'opacification intestinale haute et basse doit être réalisée avec des produits hydrosolubles pour éviter le risque de barytome. Elle montre une dilatation souvent diffuse, sans obstacle anatomique identifiable. L'endoscopie peut éliminer un obstacle ou une autre cause de diarrhée chronique.

L'histologie est un élément diagnostique clé. Les biopsies doivent être profondes et donc chirurgicales pour être contributives. Elles sont au minimum prélevées dans le rectum et si possible à plusieurs étages du tube digestif lors d'une laparoscopie exploratrice. Les plexus nerveux et les couches musculaires circulaires interne et longitudinale externe sont examinés en histologie standard et à l'aide de techniques immunohistochimiques [23.13]. On distingue les plexus de Meisner sous-muqueux, impliqués dans la sécrétion de l'intestin et les plexus d'Auerbach situés entre les couches musculaires, impliqués dans la contraction et la dilatation de l'intestin. Une paucité des cellules ganglionnaires (hypoganglionnose) peut s'observer dans les POIC, analogue à celle observée en zone de transition dans la MH, témoignant de la parenté histologique

entre ces maladies. L'hyperplasie des plexus myentériques peut être observée dans les POIC primitives ou en cas de néoplasie endocrine multiple de type 2B (MEN2B). Une inflammation autour des ganglions nerveux peut être observée dans les POIC secondaires à des infections, une auto-immunité ou un syndrome paranéoplasique. Les myopathies sont caractérisées par une atrophie et une fibrose musculaire avec des lésions cellulaires variables selon la cause. Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules mésenchymateuses présentes autour des plexus et dotées d'un effet pacemaker. Elles sont CD117 (c-kit) positives. Des anomalies de ces cellules ont été rapportées chez certains malades. Finalement, il n'est pas rare que l'étude anatomopathologique soit considérée comme normale.

La manométrie mesure la pression intraluminaire à l'aide de capteurs. Au niveau du grêle, la présence de complexes moteurs migrants bien visibles, d'amplitude normale et de propagation antérograde, en particulier après un repas, démontre la normalité des fonctions neuromusculaires. Un tracé neurogène se caractérise par des anomalies de la morphologie des complexes moteurs migrants, de leur propagation ou de la réponse aux repas. Un tracé myogène est au contraire marqué par une diminution de l'amplitude des ondes péristaltiques, par ailleurs bien propagées. La manométrie du grêle est rarement réalisée car elle est difficile chez l'enfant ; elle doit être interprétée en fonction du contexte car les troubles moteurs peuvent être secondaires à la dilatation intestinale ou à des causes exogènes. La manométrie de l'œsophage, souvent anormale en cas de POIC, peut être un élément d'orientation. Les études de la motricité gastrique par échographie, scintigraphie, étude du transit opaque ou électrogastrographie sont surtout utiles en cas de gastroparésie isolée. La manométrie colique à l'aide de sondes posées par voie rétrograde est surtout proposée en cas d'anomalie limitée au côlon (atonie colique). La manométrie anorectale a pour but essentiel d'éliminer une MH.

Étiologie

Bien que plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, les POIC secondaires doivent être systématiquement recherchées. Les causes sont nombreuses mais individuellement rares (tab. 23.1).

Maladies mitochondriales

Les pathologies mitochondriales liées à la POIC sont les syndromes MNGIE, MELAS, et MERRF. Elles ont comme point commun de toucher la voie de phosphorylation oxydative de la mitochondrie. L'âge de survenue des symptômes est en moyenne de 30 ans, et les femmes sont plus atteintes que les hommes. Elles représentent 20 % des POIC de l'adulte. Des neuropathies variées sont associées à la POIC (troubles de la motricité, de la sensibilité, anomalies ORL, oculaires, troubles de l'équilibre, épilepsie, accident vasculaire cérébral, ou autres (diabète, mégavessie, stéatose hépatique)). Le diagnostic est posé sur une hyperlactacidémie, des anomalies de l'IRM cérébrale, une diminution de l'activité de la thymidine phosphorylase et l'analyse génétique. L'évolution, notamment nutritionnelle, est moins favorable que pour les POIC d'autres causes, même sous nutrition parentérale [23.14].

Le MNGIE syndrome (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome*) est une maladie rare, sévère, autosomique récessive, causée par une mutation du gène de la thymidine phosphorylase (*TYMP*, 22q13.32-qter). La maladie débute souvent avant 20 ans et la POIC en est le premier signe dans 45 à 67 % des cas. Les autres symptômes sont essentiellement neurologiques : ophtalmoparésie, ptosis, cachexie, neuropathie périphérique sensorimotrice, faiblesse musculaire, surdité. L'IRM cérébrale retrouve une leucodystrophie. La biopsie musculaire montre une faible proportion de fibres musculaires avec prolifération mitochondriale (*ragged-red fibers*) et un déficit en cytochrome c oxydase. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse génétique et sur le dosage de l'activité de la thymidine phosphorylase dans les leucocytes. Un traitement par greffe de moelle pourrait être efficace pour éviter le décès dans la 3^e ou 4^e décennie.

Le MELAS syndrome (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episode*) associe crises d'épilepsie, encéphalopathie, épisodes d'accident vasculaire cérébral, déficit cognitif, migraines, dépression, cardiomyopathie, diabète, petite taille, et POIC.

Le MERRF syndrome (*myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers*) peut également être associé à une POIC.

NEM2B

La néoplasie endocrine multiple 2B (NEM2B) est une maladie autosomique dominante (mais la moitié des patients ont une mutation *de novo*) par mutation du proto-oncogène *RET* (impliqué aussi dans la NEM2A et la MH). Elle est caractérisée par un faciès particulier dû à des neurinomes de la muqueuse (lèvres), un profil marfanoïde, des anomalies squelettiques (pieds plats, *pectus excavatum*, luxation de hanches, palais ogival, front large, hypertélorisme) et ophtalmologiques. Les troubles digestifs peuvent apparaître très tôt dans la vie. Il s'agit de difficultés d'alimentation, nausées, vomissements, borborygmes, douleurs abdominales, dysmotricité colique pouvant aller jusqu'à la POIC. Les biopsies coliques retrouvent une ganglioneuromatose (prolifération massive du tissu nerveux qui apparaît sous forme de filets nerveux épaissis). La complication majeure est le développement d'un cancer médullaire de la thyroïde, qui survient constamment, parfois dès le 1^{er} mois de vie, et nécessite une thyroïdectomie. La 2^e complication est le phéochromocytome, qui survient dans environ la moitié des cas [23.15].

Lupus

Une trentaine de cas de POIC liée au lupus ont été décrits dans la littérature [23.16]. La POIC est associée à une urétérohydronéphrose dans deux tiers des cas. Elle peut débuter au cours de l'évolution du lupus, mais aussi en être le premier signe. La cause en serait une atteinte systémique auto-immune des muscles lisses intestinaux. Une autre cause évoquée est une ischémie chronique des muscles intestinaux liée à la vascularite. À l'histologie, on retrouve une nécrose des myocytes associée à un infiltrat inflammatoire, une atrophie musculaire et une sérite. Une corticothérapie précoce est indispensable pour éviter la progression vers une fibrose irréversible.

Syndrome mégavessie-microcôlon-hypopéristaltisme intestinal

Le syndrome mégavessie-microcôlon-hypopéristaltisme intestinal (MMIHS) est une des formes les plus graves de POIC idiopathique. La première description remonte à 1976 par Berdon *et al.*, à propos de 5 nouveau-nés.

Depuis, un peu plus de 200 cas ont été rapportés dans la littérature [23.17]. Il semble y avoir une prédominance féminine (70 % des cas). Une transmission autosomique récessive est suggérée par la fréquence des formes familiales et de la consanguinité. Le syndrome s'associe volontiers à une malrotation intestinale et un grêle court. Plusieurs anomalies histologiques ont été rapportées, portant à la fois sur les cellules nerveuses, musculaires ou mésenchymateuses, rendant difficile un diagnostic histologique et une orientation étiologique précise.

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée à l'échographie anténatale est une mégavessie, parfois associée à une hydronéphrose. L'intestin est le plus souvent d'aspect normal, parfois élargi, avec un polyhydramnios, ou au contraire un oligohydramnios. L'IRM anténatale est le meilleur examen pour faire un bilan lésionnel. Le profil des enzymes digestives présentes dans le liquide amniotique permet de confirmer le diagnostic avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 89 % en cas de présence d'une mégavessie à l'échographie [23.18]. L'analyse biochimique de l'urine fœtale retrouve une élévation du calcium de façon isolée, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98,7 %. L'association de ces deux marqueurs (profil des enzymes digestives et calciurie), évalués en cas de présence d'une mégavessie à l'échographie anténatale, prédit le diagnostic de MMIHS avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 100 % [23.18].

La présentation néonatale est habituelle, avec un syndrome occlusif associé à une masse abdominale correspondant à la mégavessie. Les examens paracliniques montrent une vessie distendue, agrandie avec ou sans urétérohydronéphrose et un microcôlon associé à une distension digestive du grêle et une malrotation intestinale.

La prise en charge est symptomatique en l'absence de traitement médicamenteux efficace. L'évacuation urinaire est obtenue par des sondages itératifs et/ou une vésicostomie. La prise en charge des troubles moteurs intestinaux nécessite aussi le plus souvent une gastrostomie et/ou une iléostomie de décharge ainsi qu'une cholécystectomie. La plupart des enfants dépendent d'une nutrition parentérale prolongée et/ou d'une transplantation intestinale. La mortalité reste élevée, liée aux sepsis et aux complications de l'assistance nutritionnelle, malgré les progrès de la prise en charge urologique et digestive.

Traitement

Une dizaine d'essais médicamenteux ouverts non contrôlés ont été publiés. Ils concernent le cisapride ($n = 5$), l'octréotide, l'octréotide associée à l'érythromycine, l'érythromycine seule, le prucalopride et la pyridostigmine. Aucun médicament n'a prouvé son efficacité [23.11, 23.12]. Le prucalopride a été associé à une amélioration subjective des symptômes, notamment sur les ballonnements, chez 4 patients adultes. Il a également permis une amélioration des symptômes chez les patients constipés, ainsi qu'une accélération du transit intestinal. La néostigmine, bien qu'ayant démontré son efficacité dans les formes aiguës d'atonie colique, n'a pas une efficacité prouvée en cas de POIC. La forme orale (pyridostigmine), efficace sur les troubles digestifs de la myasthénie, a été testée chez 4 patients adultes ayant une POIC avec une dilatation colique initiale, avec deux succès durables. En l'absence de traitement prokinétique efficace pour la majorité des patients, le traitement reste palliatif.

Un support nutritionnel entéral ou parentéral est indispensable pour la majorité des patients. Soixante à 80 % des enfants (contre 20 à 60 % des adultes) dépendent d'une nutrition parentérale au long cours, surtout en cas de POIC idiopathique. Une décontamination digestive à base d'antibiotiques et d'antifongiques non absorbables peut être proposée pour lutter contre la prolifération microbienne, mais sans réelle validation scientifique et avec un risque de sélection des bactéries [23.11, 23.12]. Des injections de toxine botulique dans le pylore ou le sphincter anal et des blocs splanchniques visant à réduire l'innervation sympathique ont aussi été proposés, tout comme des pacemakers gastriques ou intestinaux.

Les dérivations digestives de décharge (gastrostomie, jéjunostomie, iléostomie) sont souvent utilisées pour limiter la gêne liée à l'occlusion chronique et réduire la dépendance à l'assistance nutritionnelle. Les stomies sont volontiers compliquées de prolapsus [23.19]. Certaines équipes ont proposé des résections intestinales voire une résection pan-entérique pour améliorer la qualité de vie des patients, mais cette attitude n'a pas été évaluée chez l'enfant. La transplantation intestinale est indiquée en cas de complications de la nutrition parentérale et/ou de la disparition de tout accès veineux central. Une transplantation associée de l'estomac ou

une anastomose gastrojéjunale ont été proposées pour traiter la gastroparésie [23.11, 23.12]. Pour certains auteurs, les résultats de la transplantation intestinale sont moins bons pour les POIC que pour les autres indications [23.17].

Évolution

Les complications de la maladie sont nombreuses, liées à la maladie sous-jacente dans les formes secondaires ou à l'atteinte d'autres organes comme la vessie ou la vésicule biliaire. La maladie évolue de manière chronique ou par périodes d'exacerbation. Durant ces périodes, la qualité de vie des patients est souvent médiocre avec des douleurs abdominales et une dépendance à l'aspiration digestive. La dysmotricité peut entraîner des lésions digestives hautes à type de gastrite par stase biliaire, d'œsophagite par reflux et de syndrome d'inhalation. D'authentiques occlusions mécaniques par volvulus d'une anse intestinale distendue ont été rapportées.

Malgré les progrès de l'assistance nutritionnelle et de la chirurgie, la mortalité chez l'enfant reste élevée, estimée globalement entre 20 et 30 %. Une étude récente chez des patients adultes en nutrition parentérale a retrouvé une survie actuarielle de 94 %, 78 %, 75 % et 68 %, à respectivement 1, 5, 10 et 15 ans, les décès étant liés dans 44 % des cas à la maladie elle-même (pneumopathie d'inhalation ou sepsis à point de départ digestif) et dans 25 % au traitement (sepsis sur cathéter central, sepsis postopératoire, décès post-transplantation intestinale) [23.20]. Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans cette étude étaient le début de la maladie après l'âge de 20 ans et l'impossibilité de toute alimentation orale.

Conclusion

Les maladies de la motricité intestinale sont dues à des défauts du système nerveux autonome ou du système musculaire lisse, et se traduisent par des occlusions sans obstacle anatomique. Elles sont d'assez bon pronostic lorsqu'elles sont localisées comme dans la MH car des méthodes chirurgicales permettent de réséquer ou de dériver la zone malade. Dans les dysmotricités généralisées comme les POIC, le traitement est plus difficile. Les médicaments ne sont

qu'inconstamment efficaces et le traitement repose alors sur le soutien nutritionnel, la dérivation du liquide de stase et la prévention des complications infectieuses et iatrogènes.

Références

- [23.1] Puri P, Montedonico S. Hirschsprung's disease: clinical features. In : Holschneider AM, Puri P, eds. Hirschsprung's disease and allied disorders, 3th edition. New York, NY : Springer, 2008 : 107-13.
- [23.2] Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008 ; 45 : 1-14.
- [23.3] Imseis E, Garipey CE. Hirschsprung's Disease. In : Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G et al., eds. Pediatric Gastro Intestinal Disease, 5th edition. Ontario : BC Decker Inc, Hamilton, 2008 : 683-92.
- [23.4] Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008 ; 17 : 266-75.
- [23.5] Guinard-Samuel V, Bonnard A, De Lagausie P et al. Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 1379-84.
- [23.6] Ruttenstock E, Puri P. Systematic review and meta-analysis of enterocolitis after one-stage transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2010 ; 26 : 1101-5.
- [23.7] Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 1458-62.
- [23.8] Mills JL, Konkin DE, Milner R et al. Long-term bowel function and quality of life in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 899-905.
- [23.9] Rintala RJ, Pakarinen RP. Long-term outcome of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 2012 ; 21 : 336-43.
- [23.10] Hartman EE, Oort FJ, Sprangers MA et al. Factors affecting quality of life of children and adolescents with anorectal malformations or Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 463-71.
- [23.11] Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007 ; 19 : 440-52.
- [23.12] Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnostic and management of intestinal motility disorders. *Semin Pediatr Surg* 2010 ; 19 : 50-8.
- [23.13] Feichter S, Meier-Ruge WA, Bruder E. The histopathology of intestinal motility disorders in children. *Semin Pediatr Surg* 2010 ; 18 : 206-11.
- [23.14] Sekino Y, Inamori M, Yamada E et al. Characteristics of intestinal pseudo-obstruction in patients with mitochondrial diseases. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 : 4557-62.
- [23.14] Qualia CM, Brown MR, Ryan CK et al. Oral mucosal neuromas leading to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B in a child with intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007 ; 3 : 208-11.
- [23.16] Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 2971-7.
- [23.17] Gosemann JH, Puri P. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: systematic review of outcome. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27 : 1041-6.
- [23.18] Muller F, Dreux S, Vaast P et al. Prenatal diagnosis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: contribution of amniotic fluid digestive enzyme assay and fetal urinalysis. *Prenat Diagn* 2005 ; 25 : 203-9.
- [23.19] Irtan S, Bellaïche M, Brasher C et al. Stomal prolapse in children with chronic intestinal pseudoobstruction: a frequent complication? *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 2234-7.
- [23.20] Amiot A, Joly F, Alves A et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1262-70.

Proctologie pédiatrique

Marc Bellaïche, Alexis Mosca, Camille Jung

Points essentiels

- La pratique de la proctologie pédiatrique implique de bien connaître les spécificités des pathologies rencontrées chez l'enfant, au risque de rencontrer des difficultés diagnostiques et thérapeutiques.
- La fissure anale est une pathologie fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle est la première cause de rectorragies chez l'enfant.
- Le réseau vasculaire veineux anal ne s'organisant en plexus hémorroïdaires superficiel et profond que vers l'âge de 10 ans, il n'y a pas de pathologie hémorroïdaire chez le jeune enfant, à l'exception de l'hypertension portale où des hémorroïdes vraies ont été décrites.
- Les condylomes acuminés ne sont pas pathognomoniques d'une maltraitance sexuelle chez l'enfant. Une transmission intrafamiliale à partir de verrues vulgaires est possible.
- En cas d'abcès péri-anaux récidivants chez le nourrisson, il est indispensable de rechercher un déficit immunitaire congénital sous-jacent.
- Les lésions anopérinéales peuvent être inaugurales de la maladie de Crohn chez l'enfant, et en être le seul symptôme. Elles sont parfois le principal facteur de morbidité, et peuvent constituer un handicap très lourd au quotidien.
- La prise en charge des lésions anopérinéales au cours de la maladie de Crohn de l'enfant est calquée sur celle

ooo

de l'adulte, en l'absence d'études pédiatriques. Elle a été, tout comme chez l'adulte, transformée par l'utilisation des immunosuppresseurs et surtout des biothérapies.

- Les signes d'appel ne sont pas spécifiques d'une maltraitance sexuelle, mais sont d'autant plus évocateurs qu'ils sont associés, se répètent, s'inscrivent dans la durée, et ne trouvent pas d'explication.

La réalisation de l'examen proctologique fait partie de l'examen clinique indispensable devant toute symptomatologie digestive. Toutefois, certains motifs de consultation sont spécifiques à la proctologie pédiatrique. Ils sont polymorphes et souvent associés : douleurs à la défécation, saignements, constipation, tuméfaction, prurit ou suspicion de maltraitance.

La pratique de la proctologie pédiatrique implique de bien connaître les spécificités des pathologies rencontrées chez l'enfant, au risque de rencontrer des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Ainsi, il n'existe pas, avant la puberté, de formations pileuses ou sébacées, ce qui exclut une pathologie de cette origine. Sauf cas exceptionnel, les pathologies tumorales et vénériennes ne sont pas rencontrées en pratique clinique chez l'enfant.

Le contrôle sphinctérien s'organise selon des processus locorégionaux, mais la part psychique est importante. Toute pathologie anopérinéale douloureuse, toute focalisation ou phobie de l'entourage sur la fonction d'exonération, est susceptible de générer un cercle vicieux lésionnel et rétentionnel qui impose une prise en charge plus large que celle de la sphère digestive seule.

Examen proctologique

Chez l'enfant, l'examen proctologique peut être réalisé sans prémédication, en ambulatoire, toujours précédé d'une explication de ses modalités. La présence d'au moins un parent est indispensable, non seulement pour rassurer l'enfant mais aussi éviter des contentieux ultérieurs, secondaires à des gestes mal interprétés. Un consentement écrit n'est nécessaire qu'en cas de geste invasif, effectué sous anesthésie générale.

La pertinence du toucher rectal lors de l'examen proctologique est discutable. Hormis une situation d'urgence, comme la recherche d'une invagination intestinale aiguë, d'une appendicite aiguë ou d'une maladie de Hirschsprung, le toucher rectal n'apporte que très peu de renseignements quant au diagnostic et à la prise en charge des pathologies digestives à l'origine de l'examen proctologique. La présence de fécalomes est souvent décelable dès l'examen abdominal.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'examen en décubitus dorsal ou ventral classique est adapté. Au-dessus de 7 ans, l'examen est au mieux réalisé lorsque l'enfant est en décubitus latéral droit, les fesses légèrement soulevées par un linge ou un appui-tête, ou en décubitus ventral sur une table de Bensaude adaptée. Un éclairage satisfaisant centré sur la marge anale est le garant d'un bon examen proctologique.

Les mains gantées, il est indispensable d'exposer la marge anale en dépliant les plis radiés. Chez le nourrisson et le jeune enfant, cette manœuvre permet une éversion du canal anal suffisante pour voir apparaître la ligne anocutanée et les cryptes de Morgagni. L'examen proctologique doit être complété par un examen clinique attentif du rachis dorsal, des fesses, de la région sacrococcygienne et des organes génitaux externes.

Lésions élémentaires

Fissure anale (en dehors de la maladie de Crohn)

La fissure anale est une pathologie fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle doit être évoquée en cas de douleurs à la défécation et de rectorragies, dont elle est la première cause chez l'enfant. Ces

rectorragies sont terminales avec des gouttes de sang à la surface des selles ou des traces sanglantes qui tachent le papier lors de la toilette. Dans la grande majorité des cas, la fissure anale est secondaire à une constipation qu'elle entretient en raison de la retenue défécatoire provoquée par les douleurs. Il convient donc de traiter la constipation au long cours pour éviter la pérennisation de ces fissures anales.

La fissure anale est presque toujours sagittale (entre 10 h et 12 h ou 6 h et 8 h), antérieure dans plus de la moitié des cas, parfois double, linéaire, en coup d'ongle ou en raquette allongée et arrondie vers l'extérieur, allant en s'effilant en dedans au niveau de la zone cutanée lisse (fig. 24.1). La fissure anale est volontiers coiffée d'un capuchon cicatriciel (ou marisque) (fig. 24.2). Elle peut être dissimulée sous ce capuchon cicatriciel, qu'il faut décoller pour voir la fissure correctement. Il faut prévenir les parents que ce capuchon peut persister après guérison de la fissure. Lorsque la fissure est en position latérale, il faut rechercher un processus infectieux ou inflammatoire associé (maladie de Crohn) (fig. 24.3). En cas de capuchon cicatriciel exubérant, il faut aussi évoquer une maladie de Crohn sous-jacente dont la localisation peut être uniquement anopérinéale.

Lorsqu'une fissure anale simple a été diagnostiquée, il est inutile de réaliser une rectoscopie, que ce soit pour rechercher une autre cause à des saignements ou évaluer l'extension interne de la fissure, car celle-ci ne s'étend jamais au-delà des cryptes de Morgagni.



Figure 24.1 Fissure anale à 12 heures, en « coup d'ongle », survenue chez un nourrisson constipé.



Figure 24.2 Capuchon cicatriciel (marisque) d'une fissure anale.



Figure 24.3 Fissure anale latérale, évocatrice d'une maladie de Crohn.

La prise en charge des fissures repose avant tout sur la proscription des manœuvres locales traumatisantes (thermomètre, suppositoires) et le traitement de la constipation sous-jacente par les mesures hygiénodietétiques et les laxatifs type macrogol.

Il est rare chez l'enfant qu'une fissure anale devienne chronique et invalidante, et nécessite d'autres traitements. L'efficacité d'un traitement topique (application de pommade 2 fois par jour) a été évaluée chez des enfants âgés de 30 mois en moyenne, en comparant lidocaïne à 10 %, glycéryl trinitrate à 0,2 % et diltiazem à 2 %. Les meilleurs résultats étaient obtenus avec le diltiazem, un inhibiteur calcique, que ce soit après une première ou une deuxième cure, chacune d'une durée de 8 semaines. Le taux de rechutes était plus faible avec le diltiazem. Cet inhibiteur calcique pourrait contribuer à lever la contracture sphinctérienne associée

à la fissure. Cette contracture est responsable d'une ischémie partielle de la région anodermique qui perturbe la cicatrisation de la fissure [24.1]. L'injection de toxine botulique dans le sphincter anal externe a aussi pour objectif de lever la contracture sphinctérienne. Une étude ouverte a montré une bonne efficacité à 3 et 12 mois par rapport à un groupe contrôle sur des symptômes suffisamment handicapants pour qu'une demande de biopsie rectale sous anesthésie générale ait été faite [24.2].

Ces thérapeutiques (diltiazem et toxine botulique) exposent à des effets secondaires dont il faut peser le rapport bénéfices-risques, alors que cette pathologie est le plus souvent bénigne. Une méta-analyse a mis en exergue la difficulté de conclure sur le traitement médical des fissures anales au vu d'études hétérogènes mêlant le plus souvent adultes et enfants [24.3].

Dilatation veineuse marginale

Ces dilatations veineuses dessinent une saillie veineuse nette, localisée ou circonférentielle. Elles bleuissent la peau marginale et le pourtour de l'anus, sont indolores et souples, et s'extériorisent lors des efforts de défécation ou des cris (fig. 24.4). Elles ne saignent pas et ne se thrombosent pas, au contraire des hémorroïdes de l'adulte. Il faut rassurer les parents et ne proposer aucun traitement, sauf en cas de constipation sous-jacente.

Le réseau vasculaire veineux anal ne s'organisant en plexus hémorroïdaires superficiel et profond que vers l'âge de 10 ans, il n'y a pas de pathologie hémorroïdaire chez le jeune enfant, à l'exception de l'hypertension portale où des hémorroïdes vraies ont été décrites.



Figure 24.4 Dilatation veineuse marginale.

Prolapsus rectal

Saillie du rectum à travers l'anus sur toute sa circonférence, le prolapsus rectal survient surtout entre 1 et 5 ans. Le glissement de la muqueuse sur les parois plus profondes du rectum est facilité par la disposition anatomique du rectum, rectiligne à cet âge, et la faible concavité du sacrum. La poussée s'exerçant directement dans l'axe du rectum, l'effort de défécation ou toute autre cause d'augmentation de la pression intra-abdominale peut déclencher le prolapsus.

Le prolapsus rectal s'extériorise lors de la défécation ou des cris. Son apparition coïncide le plus souvent avec un épisode de constipation, plus rarement de diarrhée. Le prolapsus a l'aspect d'un bourrelet circulaire, de longueur variable, occupant l'anus, rouge vif et souple (fig. 24.5). Il se réduit le plus souvent spontanément ou sous la pression des doigts en dehors des cris. Une fois le prolapsus réintégré, la marge anale est normale ainsi que la contractilité du sphincter. L'ampoule rectale est explorée au doigt puis par rectoscopie pour vérifier l'absence de polype. Certaines pathologies générales favorisent l'apparition d'un prolapsus rectal telles la mucoviscidose en cas d'opothérapie pancréatique insuffisante, le retard mental avec hypotonie sévère, le syndrome d'Ehlers-Danlos, voire l'allergie aux protéines de lait de vache [24.4]. Le prolapsus rectal ne s'étrangle pas et n'est pas hémorragique. En cas de rectorragies, il faut éliminer un polype extériorisé à l'anus, plus rarement une tumeur ou un boudin d'invagination intestinale aiguë.

Le traitement se limite en première intention à la prise en charge de la constipation sous-jacente. Ce n'est que dans les rares formes rebelles, après élimination



Figure 24.5. Prolapsus rectal.

d'une pathologie générale sous-jacente, que peuvent être discutées des injections de produit sclérosant sous la muqueuse du canal anal, qui permettent de symphyser le prolapsus rectal, exceptionnellement et après avis d'un chirurgien pédiatrique expérimenté, une rectopexie consistant à fixer le rectum à l'aponévrose prélobosacrée [24.5].

Condylomes acuminés

Les condylomes acuminés (appelés aussi papillomes, végétations vénériennes, ou plus communément « crêtes de coq ») sont secondaires à une infection à papillomavirus (*Human papillomavirus* ou HPV). La période d'incubation varie de 3 semaines à 8 mois. La contamination chez l'enfant se fait essentiellement par contact direct lors de maltraitance sexuelle. Toutefois, certains sérotypes muqueux peuvent se retrouver dans des verrues vulgaires. Il est donc possible que des adultes infectés uniquement au niveau cutané transmettent un papillomavirus à leurs enfants.

Les condylomes débutent par des petites excroissances isolées de la région périnéale, en crête de coq, granitées, souvent lamellaires, de couleur chamoisée (fig. 24.6). Ces lésions deviennent de plus en plus importantes, et constituent des excroissances papilliformes sessiles ou pédiculées qui peuvent recouvrir tout le périnée. Les condylomes sont généralement indolores et non compliqués, mais peuvent parfois saigner,



Figure 24.6 Condylomes acuminés péri-anaux secondaires à une infection à *Human papillomavirus* (HPV).

devenir douloureux ou prurigineux, notamment lorsqu'ils font l'objet de frottements à l'occasion de la toilette.

Une application d'imiquimod crème à 5 % permet de traiter ces lésions. Même si ce médicament n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, il paraît licite, dans ces situations rares, de l'utiliser, en respectant bien les modalités d'emploi [24.6].

Abcès péri-anaux et fistules anocutanées

Chez le nourrisson, les abcès péri-anaux apparaissent avant l'âge de 1 an, avec une nette prédominance masculine [24.7]. Une cryptite anale constitue la lésion initiale. À l'examen, une ou plusieurs cryptes, le plus souvent latérales ou postérolatérales, apparaissent béantes, comme fendues. Elles forment une poche qui contient parfois du mucus, avant de se compliquer en abcès péri-anal. Une tuméfaction douloureuse, en particulier lors de la défécation, rouge, luisante, déformant l'anus, en effaçant les plis radiés, en est le premier signe (fig. 24.7). Il convient de proposer un traitement antibiotique dans un premier temps. Si l'abcès ne disparaît pas ou récidive, le traitement chirurgical s'impose, avec mise à plat et drainage de l'abcès, et recherche systématique d'un trajet fistuleux sous-jacent. En effet, il n'existe probablement pas d'abcès sans fistule et toutes les fistules peuvent se compliquer de l'apparition d'un abcès. Après drainage, la récurrence de l'abcès et/ou la survenue d'une fistule anocutanée survient dans plus de 10 % des cas. L'adjonction d'un traitement antibiotique après drainage d'un abcès péri-anal ne prévient pas l'évolution vers une fistule anocutanée [24.8]. Seul l'orifice superficiel de la fistule est visible. Petit, entouré d'une aréole inflammatoire donnant issue à du pus, cet orifice peut se fermer temporairement mais ne guérit jamais spontanément. Le traitement chirurgical s'impose, avec incision du trajet radial de la fistule.

En cas d'abcès péri-anaux récurrents chez le nourrisson, il est indispensable de rechercher un déficit immunitaire congénital qui peut se manifester initialement par ce type de lésion. Chez le grand enfant, la survenue d'un abcès péri-anal justifie la recherche d'une maladie de Crohn.



Figure 24.7. Abcès péri-anaux et fistules anocutanées chez un nourrisson, d'évolution favorable après antibiothérapie.

Anites

Les anites se manifestent par une rougeur carminée intense sur tout le pourtour du canal anal. Elles surviennent plus volontiers en cas de troubles du transit (constipation plus souvent que diarrhée) et s'associent à des douleurs lors de la défécation. Le traitement comporte l'application locale de pâte à l'eau ou de pommade à l'oxyde de zinc pendant quelques jours, complétée si nécessaire par un traitement laxatif.

Une oxyurose, responsable d'un prurit anal ou vulvaire, ou d'une vulvovaginite, peut être associée et justifie un traitement spécifique. L'anite streptococcique se traduit par un érythème vernissé, prurigineux, pouvant s'étendre bien au-delà de la marge anale, surtout en cas de prurit ou d'utilisation inadéquate de topiques locaux. Elle survient généralement chez le nourrisson et chez l'enfant jusqu'à 10 ans. Le diagnostic doit être confirmé par un prélèvement à visée bactériologique qui révèle la présence de streptocoques du groupe A (test de diagnostic rapide). Le traitement repose sur l'antibiothérapie, avec l'amoxicilline pendant une durée de 3 semaines ou une céphalosporine pendant 8 à 10 jours [24.9]. Les récurrences sont fréquentes, survenant dans environ 1/3 des cas [24.10].

Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn

La prévalence des lésions anopérinéales (LAP) au cours de l'évolution de la maladie de Crohn (MC) varie chez l'enfant de 15 à 60 % selon les études [24.11], les fissures latérales et capuchons exubérants étant beaucoup plus fréquents (jusqu'à 50 %) que les fistules et abcès (environ 15 %). L'âge d'apparition des LAP est voisin de 12 ans, sans prédominance de sexe. Dans une étude prospective américaine regroupant 276 enfants atteints de MC, suivis pendant au moins 2 ans, une LAP était observée chez 15 % d'entre eux au cours du premier mois suivant le diagnostic [24.12]. Il s'agissait dans un tiers des cas de fissures ou capuchons et dans deux tiers des cas de fistules ou abcès.

Caractéristiques cliniques

Les LAP peuvent être inaugurales de la maladie de Crohn chez l'enfant, et en être le seul symptôme [24.13]. Elles sont parfois le principal facteur de morbidité de la MC, et peuvent constituer un handicap très lourd au quotidien. Trois types de lésions principales peuvent être observés : ulcérations, suppurations et sténoses.

Les ulcérations peuvent être superficielles, touchant la marge anale et le canal anal, ou plus profondes, atteignant le bas rectum. On les distingue des fissures anales liées à la constipation par leur localisation latérale ou au niveau du canal anal, et leur caractère indolore (fig. 24.8). Elles sont souvent multiples et à l'origine de réactions bourgeonnantes exubérantes. Les marisques ulcérées sont classiquement attribuées à un lymphœdème secondaire aux obstructions lymphatiques. L'ulcère térébrant est, contrairement aux deux précédentes lésions, volontiers douloureux, en particulier lors de l'exonération. C'est la lésion primaire qui évolue le plus rapidement vers des lésions plus complexes ou plus sévères.

Lors d'un processus inflammatoire chronique, l'infection d'une glande d'Hermann et Desfosses favorise l'apparition d'une fissure ou d'un ulcère térébrant qui peut se compliquer de fistules, dont le trajet est volontiers complexe et l'évolution récidivante. Au contraire des fistules cryptoglandulaires banales du nourrisson, l'orifice primaire de ces fistules « crohniennes » ne siège pas toujours au



Figure 24.8. Ulcérations péri-anales au cours de la maladie de Crohn.

niveau des cryptes et les localisations sont souvent trans ou suprasphinctériennes. Les fistules rectovaginales ou suppurations très complexes sont heureusement plus rares.

Les sténoses, anales ou rectales, sont très rares. Il s'agit d'une complication redoutable, handicapante, toujours associée à une rectite douloureuse. Ces sténoses sont le plus souvent réversibles, mais la fibrose cicatricielle peut les rendre définitives.

Une forme clinique particulièrement redoutable s'ajoute à ces descriptions classiques. Il s'agit des LAP rapidement destructrices (fig. 24.9). Ces LAP, qui envahissent le périnée et les tissus périrectaux avec un



Figure 24.9. Lésions rapidement destructrices du canal anal, au cours de la maladie de Crohn chez un adolescent.

abondant exsudat, sont particulièrement difficiles à traiter. Il n'existe pas de classification spécifique à l'enfant des LAP de la MC. On peut recourir à la classification de Cardiff décrite par Youks en 1992 ou à l'index semi-quantitatif décrit par Irwin en 1995, plus facile à utiliser en consultation.

Explorations

Lors de la réalisation d'une iléocoloscopie à la recherche d'une MC, toute LAP doit faire l'objet de biopsies à la recherche d'un granulome épithélioïde géantocellulaire, quelle que soit la lésion, primaire (fissure anale, condylome ulcéré, marisque, ulcère térébrant du canal anal) ou secondaire (abcès, fistule, sténose anale). En effet, dans 1/3 des cas, les LAP précèdent les atteintes digestives de la MC. Les LAP sont beaucoup plus fréquentes au cours de l'évolution d'une MC rectale ou colique (près de 100 % et environ 50 % des cas, respectivement) qu'en cas de MC iléale (environ 15 % des cas) [24.12]. L'IRM a toute son indication dans l'analyse des fistules, surtout si elles sont complexes, alors qu'elle n'a pas d'intérêt dans les fistules sous-cutanéomuqueuses simples. L'échoendoscopie, par manque de matériel adapté, est très peu développée chez l'enfant. Sa place reste à définir dans l'exploration des LAP.

Pronostic

Les fistules simples, superficielles et localisées au niveau du canal anal, peuvent guérir spontanément dans 50 % des cas, alors que les fistules complexes ou recto-vaginales nécessitent toujours une prise en charge thérapeutique [24.11]. Le pronostic des LAP est, comme chez l'adulte, d'autant plus péjoratif qu'il existe une atteinte rectale associée. Le début très précoce de la MC n'est pas un facteur péjoratif. Dans une courte série de dix enfants avec MC de début très précoce (< 2 ans), deux d'entre eux ont eu des LAP importantes, dont l'évolution à 5 ans était similaire à celle des enfants sans LAP [24.14]. Quant aux LAP rapidement destructrices, leur pronostic fonctionnel reste sombre.

Traitement

La prise en charge des LAP de l'enfant est calquée sur celle de l'adulte, en l'absence d'études pédiatriques [24.11, 24.15]. Elle varie souvent d'une équipe à l'autre [24.16],

et repose sur l'utilisation des antibiotiques, des immunosuppresseurs et des biothérapies, et sur la chirurgie.

Les antibiotiques, ciprofloxacine et métronidazole, sont fréquemment utilisés, avec une efficacité non démontrée et le plus souvent transitoire [24.17]. Un macrolide (clarithromycine) et un anti-antituberculeux (rifabutine) ont été également proposés, sans preuve de leur efficacité [24.18].

En cas de MC récidivante ou résistante au traitement, se pose l'indication de l'utilisation des immunosuppresseurs, avec en premier lieu l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Dans une série pédiatrique de 20 enfants, on notait un taux de fermeture des fistules à 6 mois de 40 % et une amélioration du drainage dans 67 % des cas [24.19]. Dans une étude ouverte, l'utilisation du méthotrexate s'est accompagnée d'une fermeture de fistule dans 25 % des cas, et d'une réponse partielle à 1 an dans 31 % des cas [24.20].

Les biothérapies ont transformé le pronostic des LAP, au moins à court terme. L'infliximab est très efficace dans le traitement des MC actives corticodépendantes ou corticorésistantes et des MC fistulisantes. Dans une étude pédiatrique hongroise, le taux de fermeture des fistules sur LAP était de 70 % après 6 semaines de traitement par infliximab [24.21]. L'adalimumab peut être utilisé soit d'emblée, en alternative à l'infliximab, soit en cas de manifestations d'intolérance ou de perte d'efficacité de l'infliximab, notamment lorsqu'existent des anticorps anti-infliximab, avec une amélioration dans 70 % des cas [24.22]. En se calquant sur la prise en charge chez l'adulte, certaines équipes pédiatriques adoptent dès l'apparition de fistules au cours de la MC une attitude thérapeutique dite « top down », en prescrivant d'emblée l'infliximab ou l'adalimumab, soit au long cours, soit pendant 4 à 6 mois, dans l'attente de l'efficacité d'un traitement concomitant par l'azathioprine (technique dite du « bridge »).

Les biothérapies n'ont pas exclu la chirurgie, qui reste indispensable pour le drainage des abcès [24.23]. L'utilisation de sétou lâche est préconisée. Le traitement chirurgical doit être le plus conservateur possible compte tenu du risque de récidives et d'évolution vers une incontinence fécale. La meilleure combinaison en cas de LAP sévères semble l'utilisation d'infliximab/adalimumab et la pose de sétou lâche [24.24]. L'utilisation de colle ou de plug n'a pas fait l'objet d'études randomisées chez l'enfant.

D'autres thérapeutiques sont tentées au cas par cas dans les formes sévères, lorsque les biothérapies associées à la prise en charge chirurgicale (drainage et sétons) ne sont pas efficaces. Des études pilotes ont montré des résultats encourageants, mais qui demandent à être confirmés, des injections locales d'infliximab ou d'adalimumab [24.25]. L'utilisation de la ciclosporine ou de la thalidomide (qui a une action anti-TNF alpha) est délicate, avec des résultats mitigés. Le tacrolimus par voie orale ou en topique permet une amélioration dans environ un cas sur deux mais n'est pas plus efficace que le placebo pour la fermeture à distance des fistules [24.26]. La difficulté d'adapter les doses selon les taux sériques et ses effets iatrogènes potentiels rendent son utilisation délicate. Aucune étude randomisée n'a été réalisée en pédiatrie. Les sténoses inflammatoires transitoires peuvent bénéficier de l'infliximab. Les sténoses fibro-scléreuses définitives sont dilatées à la bougie ou au ballonnet. Parfois, seule la mise en place d'une stomie permet à ces enfants d'avoir un confort de vie acceptable. Dans les LAP rapidement destructrices, le traitement associe le plus souvent une biothérapie et une stomie transitoire dans l'attente d'une amélioration des lésions. Si après remise en continuité les LAP reprennent le même aspect, une oxygénothérapie hyperbare peut être discutée.

Maltraitance sexuelle

Mode de révélation

Les signes d'appel ne sont pas spécifiques d'une maltraitance sexuelle, mais ils sont d'autant plus évocateurs qu'ils sont associés, se répètent, s'inscrivent dans la durée, et ne trouvent pas d'explication. Certains signes cliniques de la sphère génito-anale peuvent orienter le diagnostic : saignements, pertes génitales ; irritations ou prurits génitaux ; douleurs génitales ou anales ; troubles mictionnels ; infections urinaires récurrentes chez la fille prépubère.

La maltraitance sexuelle peut aussi être révélée par des troubles psychosomatiques (douleurs abdominales isolées, céphalées, énurésie, encoprésie, etc.), des troubles du comportement alimentaire, des troubles du sommeil, ou des difficultés scolaires. Des signes de négligence ou de maltraitance

physique ou psychologique vis-à-vis du mineur sont possibles.

Beaucoup plus rarement, la découverte d'une infection sexuellement transmissible (IST) chez un enfant prépubère révèle une maltraitance, dont le diagnostic est quasiment certain en cas d'infection à *Neisseria gonorrhoeae* ou *Treponema pallidum*, très probable en cas d'infection à *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* et *Herpes virus simplex 2*, possible en cas d'infection à *Herpes virus simplex 1* ou *Papillomavirus*.

Examen clinique

L'examen clinique proctologique en matière de maltraitance sexuelle est extrêmement spécialisé. L'accueil de l'enfant est primordial. Il est recommandé de se montrer particulièrement attentif, prévenant, face à un enfant parfois choqué et traumatisé.

Si la suspicion de maltraitance sexuelle date de moins de 3 jours, il s'agit d'une urgence médico-légale, car il est possible de trouver des lésions non cicatrisées et d'effectuer des prélèvements à visée probatoire (recherche de spermatozoïdes, recherche d'un ADN de contact, prélèvements toxicologiques). Si la suspicion est plus ancienne, l'urgence de l'examen clinique est laissée à l'appréciation du médecin en fonction du contexte et de son expérience. L'examen clinique peut mettre en évidence des lésions récentes ou cicatricielles évocatrices, et a une visée de réassurance pour l'enfant et sa famille. Si les vêtements de l'enfant sont tâchés de sang ou de sperme, il faut les conserver dans un sac en papier (et non dans un sac en plastique) pour analyse ultérieure par un laboratoire de police technique et scientifique.

Le médecin recherche au niveau de l'anus des fissures, des ulcérations, des marisques et/ou une disparition des plis radiés. Chez l'enfant, il n'est pas rare d'observer une béance anale « physiologique » favorisée par la présence de selles dans l'ampoule rectale. Dans la majorité des cas, l'examen se révèle normal, ce qui ne permet pas d'exclure la réalité d'une maltraitance. Dans une étude américaine réalisée chez 2 384 enfants suspects d'abus sexuels, l'examen clinique était normal dans 96 % des cas [24.27]. Même à distance de l'agression, l'examen peut retrouver des lésions évocatrices. Dans une étude italienne portant sur 50 enfants ayant subi une pénétration anale avouée par l'agresseur, les cicatrices anales étaient très fréquentes

(84 %) ainsi que les marisques (32 %) simples ou profondes [24.28].

La Haute Autorité de Santé a publié en 2001 une classification des constatations médico-légales en fonction de leur signification certaine ou incertaine en lien avec des situations de maltraitance sexuelle [24.29]. Des lacérations péri-anales profondes touchant le sphincter anal externe, des cultures positives pour *Neisseria gonorrhoeae* au niveau génital, anal ou pharyngé, en dehors de la période néonatale, ou une syphilis confirmée en dehors d'une transmission périnatale, sont en faveur d'une maltraitance sexuelle. Dans une étude américaine colligeant 1 115 dossiers d'enfants suspects de maltraitance, la prévalence de souillures fécales, de fissures, de lacérations ou d'une béance de l'anus était significativement plus élevée dans le groupe avec pénétration anale probable que dans le groupe avec pénétration anale peu probable [24.30]. Des classifications plus détaillées sont disponibles, indiquant les variations physiologiques susceptibles d'être rencontrées par l'examineur [24.31].

Examens complémentaires

La seule preuve absolue d'un contact sexuel récent est la présence de spermatozoïdes. Leur recherche est impérative si la maltraitance présumée est récente et a comporté une pénétration sexuelle. Cette recherche cytologique s'effectue par écouvillonnage simple et étalement sur lame, sans lamelle ni fixateur. Il est recommandé de réaliser 4 écouvillonnages et 3 étalements sur lame par site, en conservant les écouvillons au congélateur. Au niveau du rectum, la recherche peut s'effectuer jusqu'à 24 heures, en l'absence d'une exonération.

En cas de pénétration sexuelle présumée ou avouée par son auteur, des prélèvements conservatoires sont réalisés en vue d'une identification génétique de l'auteur : écouvillons utilisés pour la recherche cytologique et écouvillons témoins de la victime, immédiatement congelés à - 20 °C et gardés à disposition des autorités judiciaires. Il est possible de rechercher un ADN dit de contact en récupérant des cellules de la peau de l'agresseur présentes sur le corps de l'enfant. Le prélèvement est effectué en appuyant sur la surface cutanée à l'aide d'un coton-tige trempé dans de l'eau stérile ou du sérum physiologique. L'écouvillon est immédiatement congelé. L'examineur doit respecter des règles strictes pour

ne pas contaminer les échantillons avec son propre ADN, notamment s'habiller avec une casaque, une charlotte, des chaussons de protection, un masque et changer de gants à chaque site de prélèvement. Pour des raisons médico-légales, ces prélèvements ne peuvent être effectués que par un médecin réquisitionné à cet effet.

Diagnostic étiologique/différentiel

Condylomes acuminés

L'Académie américaine de pédiatrie, après avoir longtemps considéré les condylomes acuminés anaux pathognomoniques de maltraitance sexuelle, estime actuellement que l'apparition de telles lésions doit s'intégrer dans un faisceau d'arguments évocateurs avant de porter un diagnostic de maltraitance. Un signalement à la cellule de recueil des informations préoccupantes est légitime pour qu'une enquête médicopsychosociale soit menée au mieux dans ce contexte difficile.

Les papillomavirus humains (HPV) sont les virus les plus fréquemment responsables d'IST. L'infection peut être totalement latente, se manifester par des condylomes acuminés à localisation vulvaire, péri-anales, péri-urétrale, périnéale ou au niveau du col génital, voire par une dysplasie cervicale. Du fait du mode de transmission chez l'adulte, les condylomes anaux évoquent une maltraitance sexuelle chez l'enfant. Dans une étude américaine portant sur 576 enfants de 6 à 13 ans, dont 534 étaient examinés pour suspicion de maltraitance sexuelle, HPV était retrouvé dans 13,7 % des prélèvements des enfants possiblement, probablement ou certainement maltraités, contre 1,3 % chez les enfants vraisemblablement non maltraités. HPV était plus fréquemment retrouvé chez les enfants de plus de 10 ans (21 %) que chez les moins de 10 ans (6 %) [24.32].

Les modes de contamination ne sont pas limités à la voie vénérienne. Une auto ou une hétéro-inoculation à partir de verrues vulgaires est possible, notamment pour les génotypes HPV 2-4. Chez l'enfant porteur de condylomes acuminés, il est donc nécessaire de rechercher des verrues vulgaires à l'examen cutané et un portage dans la famille proche. Une transmission non sexuelle par des objets souillés a également été décrite, et chez l'enfant de moins de 2 ans, il faut évoquer une transmission materno-fœtale.

La prévalence estimée de la contamination par HPV en cas de maltraitance sexuelle est ainsi passée de 30 % dans les années 2000 à moins de 10 % aujourd'hui [24.33].

Autres pathologies dermatologiques

De nombreuses pathologies dermatologiques peuvent mimer des lésions de maltraitance sexuelle :

- hyperpigmentation de la marge anale, qui correspond à une hyperkératinisation ;
- lésions de grattage au cours d'un prurit nocturne évocatrices d'une oxyurose ;
- histiocytose langerhansienne où des lésions péri-anales sont parfois observées. La lésion élémentaire est une papule infiltrée, parfois croûteuse (fig. 24.10). Les localisations préférentielles sont les plis, le cuir chevelu, en particulier la région rétro-auriculaire. La biopsie permet le diagnostic ;
- bulles à localisation périnéale dans les épidermolyses bulleuses congénitales, en particulier la pemphigoïde bulleuse. La biopsie permet le diagnostic ;
- maladie de Behcet, classiquement bipolaire, avec des aphtes buccaux et génitaux ;
- lichen scléro-atrophique, à prédominance féminine, parfois responsable d'hémorragies. Des papules rosées confluent « en huit » autour de la région anogénitale. Les lésions ne s'accompagnent généralement pas de l'atteinte cutanée fréquemment observée chez l'adulte. La biopsie permet également le diagnostic.



Figure 24.10. Histiocytose langerhansienne. Erythème des plis et présence de papules de petite taille, persistantes.



Figure 24.11. Anite streptococcique. Érosions péri-anales et érythème (dermohypodermite) péri-anal.

Pathologies infectieuses

Elles sont les suivantes :

- anite streptococcique avec son classique érythème péri-anal (prélèvement de gorge positif dans plus de la moitié des cas) (fig. 24.11) ;
- staphylococcie péri-anale, volontiers plus desquamative, ayant tendance à récidiver ;
- ecthyma gangrenosum, causé le plus souvent par une infection à pyocyanique.

Conclusion

Les pathologies proctologiques de l'enfant sont variées, et dépendent de l'âge et du terrain. L'examen permet non seulement au clinicien le diagnostic des lésions locales, mais il apporte aussi un abord interniste devant des pathologies systémiques.

Références

- [24.1] Cevik M, Boleken ME, Koruk I et al. A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, and lidocaine for the treatment of anal fissure in children. *Pediatr Surg Int* 2012 ; 28 : 411-6.
- [24.2] Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS. Transcutaneous needle-free injection of botulinum toxin: a novel treatment of childhood constipation and anal fissure. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 : 1791-8.
- [24.3] Nelson RL, Thomas K, Morgan J et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 2 : CD003431.
- [24.4] Lucarelli S, Di Nardo G, Frediani S et al. Rectal prolapse in a child with cow's milk allergy. *Int J Colorectal Dis* 2009 ; 24 : 1239.

- [24.5] Randall J, Gallagher H, Jaffray B. Laparoscopic rectopexy for external prolapse in children. *J Pediatr Surg* 2014 ; 49 : 1413-5.
- [24.6] Leclair E, Black A, Fleming N. Imiquimod 5 % cream treatment for rapidly progressive genital condyloma in a 3-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012 ; 25 : e119-21.
- [24.7] Charalampopoulos A, Zavras N, Kapetanakis EI *et al.* Surgical treatment of perianal abscess and fistula-in-ano in childhood, with emphasis in children older than 2 years. *J Pediatr Surg* 2012 ; 47 : 2096-100.
- [24.8] Sozener U, Gedik E, Kessaf Aslar A *et al.* Does adjuvant antibiotic treatment after drainage of anorectal abscess prevent development of anal fistulas? A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2011 ; 54 : 923-9.
- [24.9] Meury SN, Erb T, Schaad UB *et al.* Randomized, comparative efficacy trial of oral penicillin versus cefuroxime for perianal streptococcal dermatitis in children. *J Pediatr* 2008 ; 153 : 799-802.
- [24.10] Olson D, Edmonson MB. Outcomes in children treated for perineal group A beta-hemolytic streptococcal dermatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 933-6.
- [24.11] de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P *et al.* Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN Clinical Report and Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 57 : 401-12.
- [24.12] Keljo DJ, Markowitz J, Langton C *et al.* Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 383-7.
- [24.13] Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S *et al.* Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005 ; 116 : e439-44.
- [24.14] Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbot C *et al.* Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ; 43 : 603-9.
- [24.15] Wilson DC, Thomas AG, Croft NM *et al.* Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 (Suppl. 1) : S14-34.
- [24.16] Kappelman MD, Bousvaros A, Hyams J *et al.* Intercenter variation in initial management of children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 890-5.
- [24.17] Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 (Suppl. 4) : 106-10.
- [24.18] Shafran I, Kugler L, El-Zaatari FA *et al.* Open clinical trial of rifabutin and clarithromycin therapy in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2002 ; 34 : 22-8.
- [24.19] Lecomte T, Contou JF, Beaugier L *et al.* Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46 : 1469-75.
- [24.20] Uhlen S, Belbouab R, Narebski K *et al.* Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 1053-7.
- [24.21] Veres G, Szabó D, Várkonyi A *et al.* [Analysis of infliximab treated pediatric patients with Crohn disease in Hungary]. *Orv Hetil* 2010 ; 151 : 179-83.
- [24.22] Rosh JR, Lerer T, Markowitz J *et al.* Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 3042-9.
- [24.23] Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 771-5.
- [24.24] Hyder SA, Travis SP, Jewell DP *et al.* Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006 ; 49 : 1837-41.
- [24.25] Tonelli F, Giudici F, Asteria CR. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2012 ; 55 : 870-5.
- [24.26] Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL *et al.* Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 380-8.
- [24.27] Heger A, Ticson L, Velasquez O *et al.* Children referred for possible sexual abuse: medical findings in 2384 children. *Child Abuse Negl* 2002 ; 26 : 645-59.
- [24.28] Bruni M. Anal findings in sexual abuse of children (a descriptive study). *J Forensic Sci* 2003 ; 48 : 1343-6.
- [24.29] Haute Autorité de Santé. Repérage et signalement de l'inceste par les médecins : reconnaître les maltraitances sexuelles intrafamiliales chez le mineur, 2011. Disponible : www.has-sante.fr (accès le 14 février 2016).
- [24.30] Myhre AK, Adams JA, Kaufhold M *et al.* Anal findings in children with and without probable anal penetration: a retrospective study of 1115 children referred for suspected sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2013 ; 37 : 465-74.
- [24.31] Adams JA. Evolution of a classification scale: medical evaluation of suspected child sexual abuse. *Child Maltreat* 2001 ; 6 : 31-6.
- [24.32] Unger ER, Fajman NN, Maloney EM *et al.* Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e658-65.
- [24.33] Culton DA, Morrell DS, Burkhart CN. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann* 2009 ; 38 : 368-72.

Endoscopie digestive diagnostique et thérapeutique

Laurent Michaud, Jérôme Viala

Points essentiels

- L'endoscopie digestive s'est considérablement développée ces dix dernières années en pédiatrie grâce aux progrès technologiques (miniaturisation, résolution, traitement de l'image).
- Parallèlement, de nouvelles technologies sont apparues telles que la vidéo-capsule ou les entérosopies assistées, permettant la visualisation et le traitement de lésions de l'intestin grêle dès l'âge de 1 à 2 ans.
- La pose de gastrostomie, le contrôle des hémorragies digestives et la polypectomie sont devenus des gestes courants de l'endoscopiste pédiatre. D'autres gestes thérapeutiques plus rares, telles la cholangio-pancréatographie rétrograde ou la dilatation pneumatique du cardia et prochainement la cardiomyotomie perendoscopique, sont réservés à des centres pédiatriques experts et doivent être développés en collaboration avec les gastroentérologues d'adulte.

L'endoscopie digestive à tube souple a été introduite chez l'enfant dans les années 1970. Initialement réservée à l'endoscopie diagnostique, son champ s'est progressivement élargi grâce à l'expérience croissante des pédiatres endoscopistes au traitement non invasif d'un certain nombre de maladies digestives et hépatobiliaires de l'enfant.

Endoscopes

L'offre des endoscopes s'est nettement étoffée ces dernières années. En plus des gastroscopes et coloscopes, de nouveaux appareils ont été conçus pour répondre au développement de l'endoscopie interventionnelle ou à des situations diagnostiques particulières. Plusieurs constructeurs développent une gamme pédiatrique, comme Fujinon, Olympus, Pentax et Storz. Les premiers endoscopes étaient des fibroendoscopes transmettant l'image analogique par une fibre optique jusqu'à un oculaire placé sur l'endoscope lui-même. Cette technologie est actuellement complètement dépassée du fait de la piètre qualité et résolution des images. Dépendants d'une simple source lumineuse, ces matériels gardent cependant l'intérêt d'un faible coût, de leur robustesse et surtout leur transportabilité qui les rend précieux dans les situations d'urgence.

Traitement de l'image plus performant

La grande majorité des endoscopes actuellement utilisés sont des vidéoendoscopes dont le capteur numérique CCD (*charged-couple device*), placé dans l'extrémité béquillable de l'endoscope, transmet l'information visuelle sous forme numérique jusqu'au processeur qui affiche l'image sur un écran. Le confort visuel permet un échange pédagogique très utile pour la formation des jeunes endoscopistes.

De plus, de récents développements des CCD ont permis d'obtenir des résolutions de plus en plus importantes. La résolution des matériels actuels oscille entre 700K et

1300K, selon les normes full-HD (1080p), comparée à 100K pixels avec les fibroendoscopes. Ces progrès dans la précision de l'image permettent une meilleure détection des lésions de petites tailles, telles que les adénomes coliques de moins de 10 mm [25.1].

Des modifications du spectre lumineux analysé améliorent encore la détection des lésions de la muqueuse digestive. Ces techniques discernent des modifications fines dans la répartition des orifices glandulaires (*pit-pattern*) ou de la vascularisation sous-muqueuse. Ces nouvelles technologies sont particulièrement utiles pour révéler les lésions dysplasiques au sein des endobrachyo-œsophages et des polypes (fig. 25.1). Pionnière du genre, la chromoendoscopie consiste à sélectionner une partie du spectre visible

afin de modifier la coloration de l'image et de faire ainsi ressortir les contrastes utiles à l'analyse des lésions. La sélection peut se faire à la source (*Narrow Band Imaging*, NBI chez Olympus) ou à la réception (*Fuji Intelligent Chromo-Endoscopy*, FICE chez Fujinon, ou i-Scan chez Pentax). L'utilisation de la chromoendoscopie améliore les performances diagnostiques dans plusieurs situations telles que la recherche de métaplasie gastrique ou intestinale de l'œsophage, de dysplasie colique ou de polype [25.2]. Ainsi, les sensibilité et spécificité de reconnaissance d'une dysplasie de haut grade au sein des polypes chez l'adulte passent respectivement de 38-76 % et 66-97 %, lors des endoscopies classiques en lumière blanche, à 88-96 % et 87-90 % avec le système NBI et 89-93 % et 81-88 % avec le FICE [25.3].

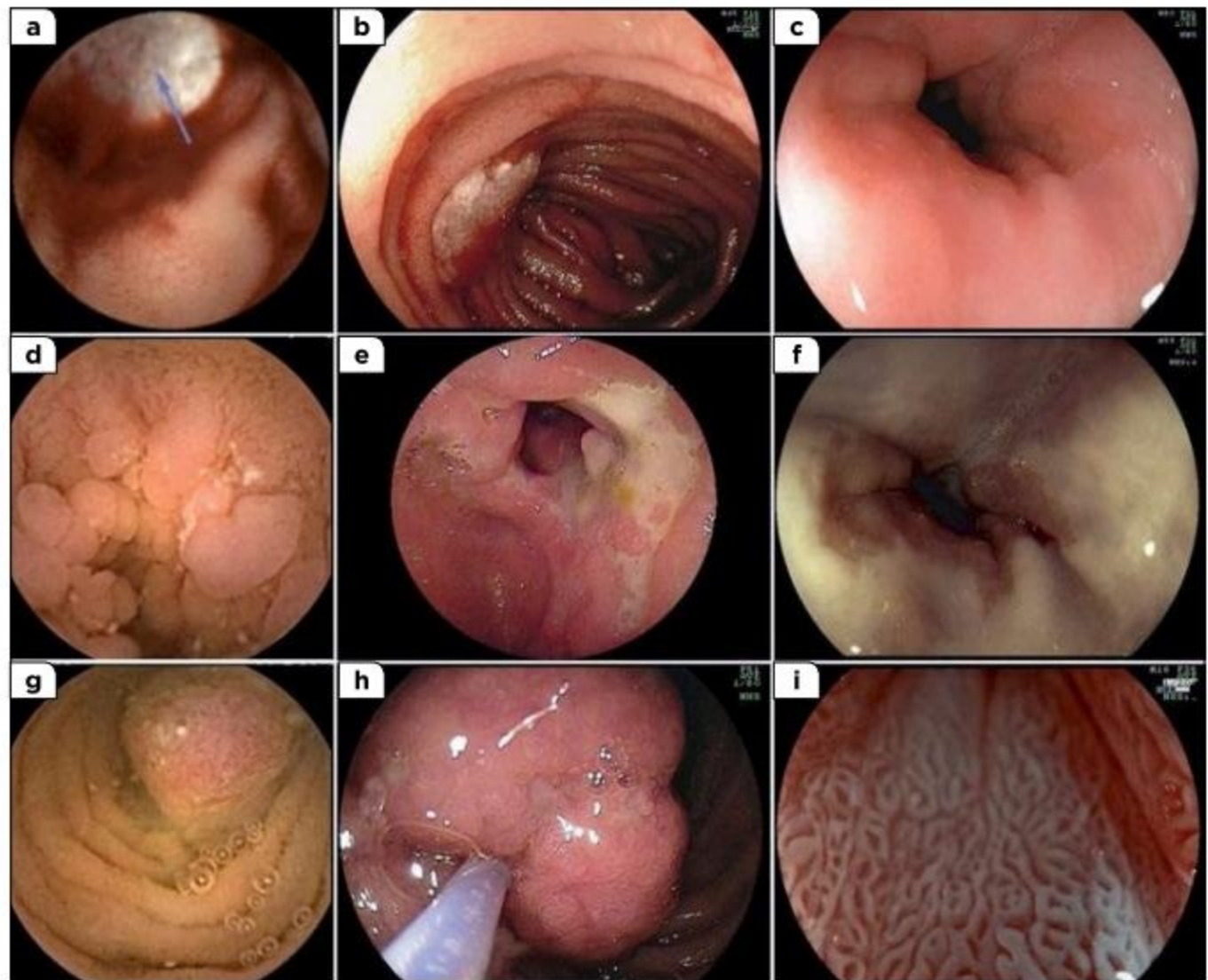


Figure 25.1 La vidéocapsule endoscopique (VCE) peut visualiser des lésions de l'intestin grêle en cas d'hémorragie (lymphangiome) (a), de maladie de Crohn (d) ou de polypose de Peutz-Jeghers (g). L'entéroscopie double ballons (EDB) permet d'apporter la confirmation histologique dans les situations correspondantes (b, e, h). Les nouveaux traitements de l'image améliorent la visualisation des lésions discrètes d'un endobrachyoœsophage (EBO) par FICE (c, f) ou analyse du *pit-pattern* gastrique par zoom (i).

Cependant, si ces technologies différencient les lésions néoplasiques des bénignes, elles ne semblent pas améliorer la détection des adénomes indépendamment de leur niveau de dysplasie.

Plus récemment, l'étude de l'autofluorescence muqueuse a été développée par la société Olympus. Il s'agit d'une technique d'illumination en lumière bleue qui augmenterait les capacités de détection des lésions néoplasiques [25.4]. Enfin, des solutions endoscopiques embarquant plusieurs méthodes d'illumination (laser et lumière blanche) sont en cours de développement et d'étude, aussi bien chez Fujinon (Lasereo) que Olympus (Exera III).

Outre le traitement de la lumière, les endoscopes modernes ont appris à zoomer jusqu'à 200 fois (fig. 25.1). En association avec les systèmes NBI et FICE, cette fonction aide à améliorer encore les capacités de reconnaissance des polypes néoplasiques avec une sensibilité accrue de 91-100 % et une spécificité de 75-99 % [25.3]. Récemment développé, le système de grossissement « ultime » utilise une analyse en microscopie confocale de la muqueuse. Le système est disponible en sonde indépendante de 2,5 mm à passer dans le canal opérateur (Cellvizio, Mauna Kea), ou intégré à l'endoscope (Pentax EG3870-CIK). Suite à une injection intraveineuse de fluorescéine, l'endomicroscope permet de visualiser les 200-250 µm les plus superficiels de la muqueuse avec un agrandissement de 1 000 fois. Des études sont en cours pour analyser le gain potentiel de cette histologie *in vivo* dans la détection de lésions néoplasiques.

Enfin, de nouvelles technologies embarquées au sein des matériels endoscopiques se développent actuellement pour une aide diagnostique en temps réel à l'aide d'algorithmes de reconnaissance de forme. Ainsi, la dernière génération de vidéocapsule Given intègre une reconnaissance automatisée des images rondes pouvant évoquer un polype. Des études seront nécessaires pour analyser le gain diagnostique de cette technologie.

Des endoscopes pour chaque âge

Le développement de nouveaux capteurs numériques a permis de réduire le diamètre externe des endoscopes. La finesse des nasofibrosopes (5-6 mm) permet leur utilisation chez le nouveau-né et le petit

nourrisson. Cependant, ces matériels possèdent un canal opérateur plus étroit (2 à 2,2 mm) qui limite beaucoup les instruments (par exemple les pinces à corps étranger) qui peuvent être y être introduits. Une gamme intermédiaire, dite « pédiatrique », tend à se développer. Elle a l'avantage d'un faible diamètre extérieur (autour de 8 mm) et d'un canal opérateur de 2,8 mm. Ces endoscopes pédiatriques peuvent être utiles pour franchir des sténoses. La réalisation d'une coloscopie chez le nouveau-né et le nourrisson est également un cas particulier. Selon l'âge et la taille de l'enfant, elle est réalisée à l'aide d'un nasofibroscope chez les plus jeunes, ou d'un fibroscope pédiatrique après l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 5-6 ans, où un coloscope pédiatrique.

Des endoscopes pour chaque cas

En plus de ces endoscopes « classiques », de nouveaux appareils ont été développés afin de répondre aux objectifs diagnostiques et surtout thérapeutiques de l'endoscopie digestive moderne.

Les duodénoscopes sont des vidéendoscopes à vision latérale qui analysent les faces latérales du duodénum où siège la papille. Un bras érecteur dirige les outils vers les voies pancréatiques ou biliaires. La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) aide ainsi au diagnostic des pathologies biliopancréatiques quand les explorations radiologiques n'ont pas permis de conclure (*voir infra*). Les indications pédiatriques relèvent de l'exploration des lithiases, de la cholestase néonatale, des kystes du cholédoque, de la cholangite sclérosante ou des malformations de la jonction biliopancréatique. Des procédures thérapeutiques endoscopiques sont également possibles, telles que l'extraction de lithiase, la dilatation de sténoses, la pose d'endoprothèse ou de drainage de kyste pancréatique. Les duodénoscopes pédiatriques (7,5 mm de diamètre externe) sont utilisés jusqu'à 1 an (10 kg), tandis que les duodénoscopes thérapeutiques adultes (13-13,5 mm) peuvent être utilisés au-delà.

Une fonction échographique est également disponible avec certains gastrosopes et duodénoscopes. L'utilisation des échodoscopes est rare en pédiatrie. Le large diamètre externe des matériels (11-14 mm) limite leur utilisation aux enfants de plus de

3 ans (15 kg). Quelques équipes utilisent des échoendoscopes bronchiques ou des minisondes d'échographie qui peuvent être introduites dans le canal opérateur pour réaliser des échoendoscopies de 0 à 3 ans. L'expertise de ces techniques reste très limitée chez l'enfant.

Le canal opérateur de certains endoscopes est de plus grand diamètre (3,4 mm) afin d'utiliser des outils larges, ou être dupliqué, pour permettre le passage simultané de deux outils qui élargissent encore les possibilités thérapeutiques.

Par ailleurs, la rigidité de certains coloscopes peut être modifiée en cours d'examen afin de faciliter le passage des angles difficiles et d'améliorer la fréquence du franchissement de la valvule. Enfin, certains colonoscopes permettent de visualiser les boucles et ainsi faciliter la progression de l'endoscope (Olympus CFQ16DL). Ces matériels améliorent le taux d'intubation iléale et facilitent grandement l'apprentissage de la colonoscopie.

Désinfection des endoscopes

Principes

Les endoscopes sont des dispositifs médicaux (DM) qui doivent répondre aux exigences de la directive européenne 93/42/CEE, attestée par le marquage CE. Comme tout DM réutilisable, ils doivent être désinfectés selon leur résistance mécanique, les contaminants qu'ils rencontrent et le niveau de stérilité des environnements dans lesquels ils évoluent. Trois niveaux de désinfection existent :

- la stérilisation, qui ne concerne pas les matériels thermosensibles comme les endoscopes ;
- la désinfection de haut niveau pour les matériels en contact avec le sang, mais évoluant dans des cavités stériles (cholécystoscopes transpariétaux) ;
- la désinfection intermédiaire pour les endoscopes évoluant dans des cavités non stériles (majorité des endoscopes digestifs).

La désinfection de bas niveau ne concerne pas l'endoscopie digestive. L'objectif de la désinfection est de détruire tout type de contaminants, bactéries, mycobactéries, champignons, virus et agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prion).

Depuis l'abandon en 2001 du glutaraldéhyde à 2 %, qui altérait les matériels et était toxique, la désinfection des endoscopes est actuellement réalisée avec de l'acide peracétique (APA), plus efficace contre les ATNC et moins délétère pour le personnel. Les concentrations et temps de contact de l'APA dépendent du système désinfectant, manuel ou automatique.

Traitement des endoscopes

La désinfection des endoscopes peut suivre une méthode strictement manuelle, manuelle assistée ou automatisée. La méthode strictement manuelle, seule recommandée par les fabricants d'endoscopes, utilise des raccords spécifiques et un jeu de seringues qui la rendent fastidieuse et difficilement utilisable en pratique courante. Dans la méthode manuelle assistée, l'endoscope est plongé dans quatre bacs différents, où des pompes à galet entraînent les fluides au sein des canaux dirigeant le flux préférentiellement sur les canaux de plus gros diamètre. La méthode automatisée est utilisée par les laveurs-désinfecteurs d'endoscope (LDE).

Les sept étapes de désinfection sont rigoureusement définies et doivent être réalisées dans une salle dédiée, ventilée et suffisamment spacieuse pour contenir l'ensemble du matériel. Le prétraitement est réalisé dans la salle d'endoscopie dès la fin de l'examen. L'endoscope est essuyé et une aspiration d'eau du réseau et une insufflation libèrent les canaux de la majorité des dépôts. Il convient alors de réaliser successivement un premier nettoyage, un rinçage, un second nettoyage, un second rinçage, une désinfection à l'APA et un rinçage final. Avant immersion, l'étanchéité de l'endoscope doit être vérifiée. L'eau utilisée doit être au minimum bactériologiquement maîtrisée et contrôlée, voire stérile pour le rinçage final des endoscopes utilisés dans les cavités propres (bronchoscopes). Une fois désinfecté, l'endoscope est séché s'il n'est pas utilisé immédiatement. Après 12 heures de stockage, un endoscope doit être désinfecté à nouveau avant utilisation. Toutes les étapes de désinfection doivent être tracées.

Cas des agents transmissibles non conventionnels

Trois groupes de patients sont habituellement distingués : les patients sans risque, représentant la majorité de la population ;

les patients à risques, présentant des antécédents familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob, ou un traitement par hormone de croissance extraite ; les patients infectés ou suspects d'infection. Dans les deux premières situations, un double nettoyage et une désinfection à l'APA suffisent. Pour les patients suspects d'infection par un ATNC, l'endoscope doit être remis et détruit si l'infection est authentifiée.

Conditions de l'examen

Anesthésie

L'endoscopie digestive est un geste invasif qui, s'il est réalisé sous anesthésie locale et contention, est responsable d'inconfort et d'angoisse pour l'enfant. La majorité des endoscopies digestives est donc réalisée chez l'enfant sous sédation ou anesthésie pour permettre un examen de qualité. Plusieurs techniques anesthésiques se sont développées dépendant des ressources et habitudes des équipes anesthésistes et gastroentérologistes, sans réel consensus. Une méta-analyse de 2012 regroupant 26 études pédiatriques suggère que les protocoles de sédation utilisant le propofol pourraient apporter le meilleur équilibre entre qualité de la sédation et rareté des effets secondaires [25.5]. Cependant, les sédations à base de sévoflurane, kétamine ou midazolam étaient trop peu étudiées pour permettre de conclure.

Chez le nouveau-né, le risque anesthésique est majoré et les examens sont en général de durée courte. Beaucoup d'équipes réalisent donc ces endoscopies diagnostiques sans anesthésie chez le nouveau-né et le jeune nourrisson. Cependant, quel que soit l'âge, des gestes endoscopiques longs ou thérapeutiques doivent faire envisager une anesthésie générale afin de limiter le risque de complication et d'inconfort de l'enfant.

Préparation

La préparation colique est indispensable avant une coloscopie. Elle associe un régime pauvre en fibres, des laxatifs et la réalisation de lavements rectaux avant l'examen endoscopique. Elle a pour objectif de libérer le côlon de ses matières et favoriser ainsi la visualisation d'éventuelles lésions, tout en limitant les risques de complication ou d'infection en cas de perforation. Quels que soient les produits

utilisés, l'indication d'une préparation colique doit être pesée en cas de sténose digestive, de risque de déshydratation (chez le nouveau-né, les volumes sont réduits et l'enfant est perfusé), de troubles ioniques sévères, d'insuffisance rénale, voire de lésions digestives inflammatoires évolutives.

Plusieurs produits laxatifs couramment utilisés chez l'adulte dans les préparations de coloscopie sont contre-indiqués chez l'enfant. Deux produits peuvent être utilisés chez l'enfant : le polyéthylène glycol (PEG) et le picosulfate de sodium et d'oxyde de magnésium (PicoPrep®) (tab. 25.1) [25.6]. Les volumes nécessaires sont très différents puisque le PEG avec électrolytes (Klean-Prep®, Colopeg®, Fortrans®) nécessite l'ingestion de 70-80 mL/kg la veille de l'examen, tandis que deux sachets de PicoPrep® dilués dans 150 mL d'eau chacun sont suffisants chez le grand enfant. Le PEG peut être associé à la prise de Séné (X-Prep® : 1 g/10 kg de poids la veille de l'examen, en l'absence de maladie inflammatoire évolutive) pour améliorer la qualité de la préparation. Cependant, le PicoPrep® est contre-indiqué en cas de lésion inflammatoire du tube digestif ou d'insuffisance rénale, limitant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent chez qui la recherche de maladie inflammatoire du tube digestif est la première indication. En effet le PicoPrep® peut être responsable de lésions de la muqueuse colique. Une préparation en deux temps, avec une prise la veille au soir et le matin 2 heures avant la réalisation de l'examen, semble améliorer la visualisation muqueuse. Des lavements peuvent être proposés en association avec les laxatifs. Le sérum physiologique (5 à 10 mL/kg) est remplacé par le Normacol® après 3 ans, voire dès 1 an pour les experts [25.6]. Un régime pauvre en fibres est souvent proposé les jours précédents l'examen et un repas hydrique la veille au soir. Une constipation éventuelle doit être traitée par du PEG pendant 3 à 5 jours avant l'examen.

Endoscopie diagnostique

Fibroscopie œsogastroduodénale

Indications

Les indications diagnostiques de la fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) sont nom-

Tableau 25.1 Préparation colique avant coloscopie chez l'enfant (adapté de [25.3]).

	1 à 2 ans	2 à 3 ans	3 à 9 ans	9 à 15 ans	> 15 ans
Sans MICI	PicoPrep® : 1/4 sachet x 2, ou X-Prep®	PicoPrep® : 1/2 sachet x 2 ou X-Prep® ou * Klean-Prep® + X-Prep®	PicoPrep® : 1/2 sachet x 2 de 3-4 ans ; 1, puis 1/2, de 4-9 ans ou * Klean-Prep® + X-Prep®	PicoPrep® : 1 sachet x 2 ou * Klean-Prep® + X-Prep®	PicoPrep® : 1 sachet x 2
	+ Sérum isotonique en lavement	+ Sérum isotonique ou Normacol® : 60 mL	+ Normacol® : 60 mL de 3-7 ans * 130 mL de 7-9 ans	+ Normacol® : 60 mL ou * 130 mL	+ Normacol® : 130 mL
MICI	* Klean-Prep® ou * X-Prep®	* Klean-Prep®	Klean-Prep®	Klean-Prep®	Klean-Prep® ou Fortrans® ou Colopég® ou * Fleet Phosphosoda®, sans Normacol®
	+ Lavement sérum ou * Normacol® : 60 mL	+ Sérum isotonique ou * Normacol® : 60 mL	+ Normacol® : 60 mL de 3-7 ans * 130 mL de 7-9 ans	+ Normacol® : 60 mL ou * 130 mL	+ Normacol® : 130 mL
Précaution	Régime sans résidu les 3 jours précédents ? Perfusion systématique	Perfusion si < 12 kg, ou comorbidité	Perfusion, si comorbidité	Perfusion, si comorbidité	Perfusion, si comorbidité

La préparation colique se réalise sur deux périodes : l'après-midi de la veille de l'examen, ou idéalement répartie en 2/3 la veille et 1/3 le matin de l'endoscopie, au moins 3 heures avant l'examen, en l'absence de trouble de la vidange gastrique. Les posologies recommandées sont : Klean-Prep® : 2 x 35-40 mL/kg, X-Prep® : 1 g/10 kg avant le Klean-Prep®.

* : produits proposés hors AMM sur avis d'experts.

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

breuses mais répondent généralement à quatre circonstances : les douleurs abdominales et particulièrement épigastriques, qui sont dominées par le reflux gastro-œsophagien et ses complications ; les malabsorptions ; les hémorragies digestives ; les symptômes obstructifs (vomissements et dysphagies) (tab. 25.2). L'endoscopie ne doit s'envisager qu'en cas de symptômes sévères ou prolongés. Ainsi, les épigastalgies ne relèvent de la FOGD qu'en cas de complications telles qu'une évolution chronique ou résistante aux traitements, de signes associés comme une perte de poids, un syndrome inflammatoire...

Contre-indications

En dehors des défaillances multiviscérales incontrôlables, il existe peu de contre-indications absolues à la réalisation d'une FOGD. Ainsi, la perforation digestive, qui est une contre-indication classique, est parfois traitée endoscopiquement, rendant la contre-indication plus relative. La sténose du tractus aérodigestif supérieur empêchant le passage de l'endoscope peut également contre-indiquer le geste, au moins au-delà de l'obstacle. Les dermatoses bulleuses avec atteinte muqueuse sévère peuvent se compliquer de décollement muqueux étendu lors du passage de l'endoscope. Les indications de

Tableau 25.2. Principales indications de l'endoscopie diagnostique.

Endoscopie haute			
Douleur	Malabsorption	Hémorragie	Symptôme obstructif
Douleur épigastrique Douleur thoracique Absentéisme scolaire Hospitalisations itératives	Perte de poids Diarrhée chronique Carence nutritionnelle Anémie Entéropathie exsudative	Hématémèse Méléna Anémie ferriprive	Dysphagie Odynophagie Refus de s'alimenter Vomissements itératifs
Colonoscopie			
Traumatisme rectal Condylomes anaux	Diarrhée chronique	Méléna Rectorragie Anémie ferriprive	Sténose radiologique Épaississement pariétal

FOGD sont donc à peser prudemment dans ces situations.

Complications

Peu d'études rapportent les complications de l'endoscopie digestive chez l'enfant. Une étude rétrospective portant sur 9 308 FOGD relevait un taux de complication de 0,06 %, réparti par tiers entre hémorragie, perforation et déchirure muqueuse (deux cas pour chaque complication) [25.7]. En dehors d'une perforation duodénale, toutes les complications intéressaient l'œsophage.

Colonoscopie

Indication

La majorité des indications d'iléocoloscopie chez l'enfant se répartit dans quatre grandes situations cliniques : les douleurs abdominales, les hémorragies digestives, les diarrhées et les suspicions de sténose. Comme pour les indications de FOGD, l'intensité et la chronicité des signes sont des arguments importants pour justifier la réalisation de cet examen invasif.

Contre-indications

Outre la perforation digestive et les situations hémodynamiques trop instables, les contre-indications de l'iléocoloscopie sont dominées par les situations à risque de perforation, telles que les colites gravissimes, colectasie toxique ou anastomose intestinale récente (< 7 jours). Les fragilités pariétales constitutionnelles sont également importantes à prendre en compte en cas de maladie d'Ehler-Danlos vasculaire ou de dermatose

bulleuse muqueuse sévère. Les neutropénies profondes font courir un risque infectieux qui dépasse généralement le gain de l'examen.

Complications

La colonoscopie est plus fréquemment responsable de complication que la FOGD, avec une fréquence estimée chez l'enfant à 0,09 % [25.7]. Il s'agissait de trois perforations coliques survenues dans 2 cas sur 3 au cours d'examen de colite et nécessitant toutes un geste chirurgical. Les études adultes révèlent que les perforations coliques siègent essentiellement dans le rectosigmoïde.

En dehors des deux complications les plus fréquentes (perforation et hémorragie), d'autres ont été plus rarement rapportées : les traumatismes spléniques, lésions ischémiques, diffusions gazeuses.

Vidéocapsule endoscopique

L'examen par vidéocapsule endoscopique (VCE) de l'intestin grêle consiste en l'ingestion d'une caméra associée à une source lumineuse, des batteries et un transmetteur hertzien. Plusieurs dispositifs existent actuellement, PillCam® SB2 (Given Imaging), Endo-capsule® (Olympus), Mirocam® (Intromedic) et OMOM® (Chongqing Jinshan Science & Technology), dont les mensurations sont comparables : 11 x 26 mm pour un poids de 4 g. Les images sont transmises au fur et à mesure vers des antennes, avant d'être enregistrées dans un boîtier externe. Le péristaltisme intestinal fait progresser la capsule qui émet 2 à 6 images par seconde, pendant 8 à 12 heures. Afin d'assurer une visualisation optimale de la muqueuse du grêle, il est recommandé de

réaliser une préparation intestinale [25.8]. La meilleure préparation associe un régime sans résidu, un laxatif la veille (Klean-Prep®) et une prise de siméthicone (Polysiane®) le matin de l'examen.

L'âge minimum auquel l'enfant peut ingérer la capsule dépend de sa maturité, de sa motivation, mais aussi de l'équipe médicale. Une étude prospective européenne multicentrique menée chez des enfants de moins de 8 ans a montré que 24 % d'entre eux avalaient la capsule sans difficulté [25.8]. En cas d'impossibilité d'ingérer la vidéocapsule, elle peut être déposée dans le 2^e duodénum, par endoscopie haute sous anesthésie générale dès l'âge de 8 mois. La lecture des images par un endoscopiste entraîné nécessite environ 20 à 40 minutes.

Indications

L'exploration de l'intestin grêle est complète dans 87 à 91 % des cas selon les séries pédiatriques publiées [25.8, 25.9]. Le rendement diagnostique, défini par le pourcentage de cas pour lesquels la VCE a montré une lésion, varie chez l'enfant entre 27 et 62 % dans les cas d'hémorragies digestives occultes ou d'anémies ferriprives (fig. 25.1) [25.8, 25.9]. La valeur prédictive négative de l'examen est également intéressante, puisque 80-100 % des adultes sans lésion observée à la VCE n'auront aucune récurrence de leur hémorragie.

L'intérêt de la VCE dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est double : visualisant des ulcérations de l'intestin grêle, elle permet d'établir le diagnostic de maladie de Crohn en l'absence de lésion visible aux fibroscopies haute et basse, et en cas de colite inclassée (fig. 25.1). Ainsi, dans une série pédiatrique prospective de 117 enfants, la VCE a révélé des lésions de l'intestin grêle dans 16 cas de colite inclassée, tandis que l'imagerie (IRM ou échographie) ne décrivait des lésions que dans 7 cas ($p < 0,05$) [25.10]. Chez l'enfant, les rendements diagnostiques de la VCE au cours d'une suspicion de MICI ou en cas de maladie de Crohn connue varient entre 42 et 55 % et entre 56 et 88 % respectivement [25.8, 25.9].

Au cours des polyposes responsables de lésions de l'intestin grêle, tel le syndrome de Peutz-Jeghers, l'exploration par VCE apparaît le moyen le plus sûr et le mieux toléré pour déterminer le nombre et la taille des polypes présents dans l'intestin grêle. Dans cette indication, son rendement diagnostique varie de 62 % à 79 % (fig. 25.1).

En outre, la VCE peut être intéressante pour toute lésion muqueuse de l'intestin grêle, telle que la maladie cœliaque compliquée, la maladie du greffon contre l'hôte, les lymphangiectasies, et la recherche de malformation vasculaire du grêle. En revanche, le rendement diagnostique pour le diverticule de Meckel est mauvais.

Complications

La rétention de la capsule représente la seule complication réelle. Elle est caractérisée par une occlusion intestinale, ou la stagnation peu symptomatique de la VCE plus de 15 jours, ce qui nécessite un geste endoscopique ou chirurgical pour en permettre l'extraction. Le risque de rétention dépend de la situation clinique. Il est globalement estimé à 2 % chez l'enfant mais augmente jusqu'à 21 % en cas de sténose connue au cours d'une maladie de Crohn. Si les techniques d'imagerie, entéro-IRM, entéroscanner, transit du grêle ou échographie peuvent révéler l'obstacle, elles ne permettent pas de l'éliminer formellement. Ainsi, jusqu'à 30 % des rétentions sont survenues alors que l'un de ces examens ne mettait pas de sténose en évidence. Dès lors, une capsule de calibration, Patency AGILE™, peut être utilisée. Composée de lactose protégé par une pellicule, elle contient un centre radio-opaque qui permet de la localiser par radiographie, avant qu'elle ne se délite après 40 heures passées dans l'intestin. Si elle est évacuée dans les selles, le risque de rétention de la VCE est significativement diminué.

Entéroscopie assistée

Si la VCE a ouvert le champ des possibilités diagnostiques, l'entéroscopie apparaît comme son pendant thérapeutique. Plusieurs méthodes d'entéroscopie assistée reposent sur le même principe de base qui consiste à invaginer l'intestin grêle sur un surtube dans lequel l'entéroscope progresse.

Première technique développée, l'entéroscopie double ballons (EDB) utilise des ballonnets placés aux extrémités d'un surtube et de l'entéroscope. Successivement gonflés puis dégonflés, leur pression retient l'intestin et maintient ainsi la progression de l'entéroscope qui rampe dans un mouvement de « pousser-tirer ». L'entéroscopie simple ballon (ESB) utilise un seul ballonnet à l'extrémité du surtube. La progression est assurée par

l'extrémité de l'entéroscope qui, béquillée en J, permet de crocheter l'intestin grêle et de le tracter jusqu'au ballonnet du surtube qui immobilise l'invagination. L'entéroscopie spiralée (ES) utilise un surtube particulier, recouvert d'une spirale mousse dont la rotation invagine progressivement l'intestin grêle et fait progresser l'entéroscope placé en son centre. Cependant le diamètre de ce surtube spiralé rend l'ES peu compatible avec une utilisation pédiatrique.

Les entérosopies peuvent être réalisées par voie orale ou anale. La voie anale est préférée quand les lésions sont visualisées dans le dernier quart du transit de la VCE. Chez l'enfant, les entérosopies durent entre 1,5 à 2 heures et permettent d'examiner 2 à 3 mètres d'intestin grêle [25.11, 25.12]. L'exploration de l'intestin grêle peut être totale, soit au cours d'une seule entéropscopie par voie orale, soit par l'association des deux entérosopies successives par voies haute et basse. Chez l'enfant, les performances sont très variables avec 6 à 43 % des explorations qui se révèlent complètes, même si une exploration complète n'est pas corrélée à un meilleur rendement diagnostique.

Les surtubes de 13,2 mm de diamètre externe limitent l'utilisation de ces matériels chez le jeune enfant, bien que des EDB et ESB aient été rapportées chez des enfants de 3 ans [25.12].

Entéropscopie diagnostique

Bien que l'entéropscopie soit plus utilisée comme un outil thérapeutique, elle a également été utilisée à but diagnostique. Son rendement diagnostique est superposable à celui de la VCE [25.13].

L'entéropscopie a principalement un rôle diagnostique lors des hémorragies digestives ou des pathologies nécessitant une confirmation histologique. Dans une récente méta-analyse adulte regroupant 5 268 EDB pour hémorragies occultes, le rendement diagnostique était de 68 %. Les études pédiatriques plus restreintes rapportent des rendements diagnostiques comparables d'environ 70 % [25.12, 25.14]. Les lésions hémorragiques les plus fréquemment rencontrées en EDB pédiatrique étaient des lymphangiomes ou des hémangiomes de l'intestin grêle.

L'entéropscopie réalise également des biopsies dans l'intestin grêle, permettant le diagnostic de situations de malabsorption rares, telles que des maladies cœliaques

segmentaires ou le lymphome T entéral chez l'adulte. De même, l'entéropscopie confirme histologiquement un diagnostic de maladie de Crohn si l'atteinte est exclusivement jéjunale, et peut aider à adapter le traitement si les endoscopies conventionnelles n'avaient pas révélé les lésions responsables des symptômes (fig. 25.1) [25.10]. Enfin, l'entéropscopie permet le diagnostic dans des pathologies de l'intestin grêle où l'information histologique est cruciale, telles que les greffes intestinales ou les réactions digestives du greffon contre l'hôte chez les enfants greffés de moelle. Des cas isolés rapportent également des diagnostics inattendus de diverticule de Meckel, d'entéropathie éosinophilique, de duplication digestive, de mastocytose...

Entéropscopie thérapeutique

Le principal intérêt de l'entéropscopie est thérapeutique, en particulier pour le traitement de lésions vasculaires de l'intestin grêle qui, par exemple, a réduit les besoins transfusionnels de 60 à 16 % chez 50 patients adultes [25.15].

L'entéropscopie permet de réséquer des lésions muqueuses de l'intestin grêle comme les polypes (fig. 25.1). L'entéropscopie assistée est maintenant la procédure de référence pour réaliser les polypectomies au cours du syndrome de Peutz-Jeghers, y compris chez l'enfant [25.14].

Des dilatations de sténose de l'intestin grêle par entéropscopie assistée ont été rapportées au cours de maladies inflammatoires, d'adhérences ou de cancers. À 1 an, l'efficacité clinique des dilatations des sténoses du grêle est bonne chez 70 % des patients adultes atteints de maladie de Crohn, avec une nécessité de dilatations répétées ou d'une résection chirurgicale chez respectivement 17 % et 9 %. L'EDB a également permis de dilater des sténoses d'anastomoses jéjunobiliaires après transplantation hépatique avec un taux de succès estimé à 56 % [25.14]. Enfin, de nombreux corps étrangers intra-intestinaux ont été extraits à l'aide d'une entéropscopie, depuis la VCE bloquée jusqu'aux objets ingérés.

Complications

L'EDB et l'ESB sont en général bien tolérées chez l'enfant. Les maux de gorge et les ballonnements abdominaux disparaissent en 1 à 5 jours [25.11].

Trois complications principales grèvent le pronostic de ces techniques endoscopiques : la perforation digestive, l'hémorragie et la pancréatite. Ces complications surviennent globalement chez 0,8 à 1,7 % des cas adultes. Les rares publications pédiatriques n'ont pas rapporté à ce jour de complications graves. Les perforations sont rares, de 0,1 à 0,3 % des procédures, avec un risque majoré en cas d'entéroscopie par voie basse, de sténose liée à une maladie de Crohn, d'anastomose intestinale récente ou de lymphome traité par radiothérapie. Ces perforations nécessitent toujours un traitement chirurgical. Les hémorragies (0,5 % des procédures adultes) sont associées aux électrocoagulations ou aux polypectomies. Une seule hémorragie, contrôlée lors de l'endoscopie, a été rapportée chez l'enfant après une polypectomie [25.14]. L'élévation fréquente des enzymes pancréatiques après une entéroscopie assistée chez l'adulte n'a pas été observée chez l'enfant [25.14]. Les pancréatites aiguës cliniques sont rares (0,2 à 0,8 %) et évoluent favorablement en 5 jours, bien que des pancréatites nécrotiques, voire mortelles, aient été rapportées chez l'adulte.

Endoscopie thérapeutique

Dilatations des sténoses œsophagiennes

Tous les types de sténose œsophagienne peuvent justifier une dilatation de l'œsophage. Il peut s'agir d'une sténose anastomotique survenant après le traitement chirurgical d'une atrésie de l'œsophage (fig. 25.1), d'une sténose peptique, plus rare depuis l'intensification de la prise en charge du reflux gastro-œsophagien, d'une sténose caustique, beaucoup plus rarement d'une sténose postinfectieuse (cytomegalovirus ou herpès virus) survenant habituellement chez un patient immunodéprimé, d'une sténose post-sclérose de varices œsophagiennes, d'une sténose post-radiothérapie, ou d'une sténose congénitale de l'œsophage. Plus récemment, des sténoses œsophagiennes compliquant ou révélant une œsophagite à éosinophiles pouvant conduire à la réalisation de dilatation, ont été rapportées [25.16]. Les sténoses anastomotiques et les sténoses compliquant les brûlures caustiques de l'œsophage sont les indications les plus

fréquentes des dilatations œsophagiennes chez l'enfant.

Deux techniques d'endoscopie interventionnelle sont actuellement utilisées pour la réalisation de dilatations œsophagiennes des sténoses œsophagiennes.

La dilatation par bougies est la technique la plus ancienne. Les bougies de dilatation sont des sondes en polyvinyle rigide, très effilées à l'une des extrémités, dotées d'un canal central permettant leur passage sur un fil guide. Les bougies de Savary-Gillard sont les plus rependues. Leur diamètre varie de 5 à 20 mm. Le fil guide est placé sous contrôle endoscopique à travers la sténose, puis est poussé sous contrôle radioscopique dans l'estomac. L'endoscope est retiré et le fil guide est maintenu en place, permettant ainsi le passage des bougies de diamètre croissant sous contrôle radiologique, afin de s'assurer du passage correct du dilateur à travers la sténose (fig. 25.1). Lors de la dilatation, la sensation d'une résistance, d'un frottement, d'un ressaut, ou d'une hémorragie digestive est notée. Au décours de la dilatation, une vérification endoscopique est pratiquée, permettant éventuellement la réalisation de biopsies et de visualiser l'œsophage sous-jacent à la sténose, quand celle-ci pouvait être franchie par l'endoscope avant la dilatation.

La dilatation par ballonnet hydrostatique introduit sur fil guide ou sous contrôle de la vue est une technique plus récente. Le ballonnet exerce des forces de pression radiale circulaire uniforme au niveau de la sténose au lieu des forces de pression longitudinale et verticale des bougies (fig. 25.2). Le ballonnet maintenu en aspiration passe dans le canal opérateur de l'endoscope (ou plus rarement, placé à côté de l'endoscope si le canal opérateur de l'endoscope utilisé est de plus petit diamètre), franchit la sténose sous contrôle endoscopique et permet la dilatation.

Le nombre et la fréquence des séances de dilatations, le diamètre de la dilatation dépendent du type de sténose, de son caractère serré, ou non, du délai et de l'efficacité de la dilatation précédente. L'examen endoscopique préalable de la sténose permet de choisir le diamètre du ballonnet ou de la bougie initiale. Quel que soit le type de sténose, le choix entre l'utilisation de bougies de dilatation progressive ou de ballonnets reste encore débattu. Les contre-indications à la réalisation d'une dilatation œsophagienne sont rares : perforation œsophagienne pré-existante, sténose étendue,



Figure 25.2 Sténose anastomotique de l'œsophage avant dilatation œsophagienne.

chirurgie œsophagienne récente, varices œsophagiennes de grade 2 et 3, sténose œsophagienne par compression extrinsèque.

Les objectifs de la dilatation sont la disparition (ou du moins l'amélioration) de la dysphagie et si possible le passage de l'endoscope sous la sténose.

La perforation œsophagienne est la complication la plus grave de la dilatation instrumentale de l'œsophage ; sa fréquence varie selon le type de sténose de 0,1 à 5 %. La perforation œsophagienne doit être recherchée en cas de douleurs persistantes, de fièvre, de modification de la voix, de la survenue d'un emphysème sous-cutané, d'une détresse respiratoire, d'un pneumothorax ou pneumomédiastin au décours de la dilatation. L'hémorragie par ulcération/rupture de la muqueuse œsophagienne est fréquente et généralement d'évolution favorable. Une bactériémie est fréquemment notée au décours des séances de dilatation et justifie une antibioprophylaxie chez les patients à risque d'endocardite. De rares complications infectieuses graves (abcès cérébraux) ont été également rapportées suite à des dilatations œsophagiennes [25.17].

La récurrence de la sténose après dilatation, conduisant à des dilatations itératives, est fréquemment observée, et dépend du type de sténose observée. Plusieurs techniques pour éviter la récurrence de la sténose après dilatation sont possibles, même si l'expérience pédiatrique reste limitée, qu'il s'agisse de la mise en place de prothèse œsophagienne ou stent [25.18], d'injection de corticoïdes retard au sein de la sténose ou de tamponnement à la mitomycine C [25.19]. La mise en place de prothèse expose au risque de

migration de celle-ci, de douleurs, nausées et vomissement au décours de la pose et de difficultés lors de retrait. Cette technique devrait cependant se développer avec l'apparition de prothèses adaptées à la taille des enfants, ou sur mesure, et de prothèses biodégradables [25.18, 25.20]. Le but des traitements locaux des sténoses récidivantes, qu'il s'agisse de l'infiltration de corticoïdes retard, ou de tamponnement à la mitomycine C, est d'éviter la formation de fibrose et la récurrence de la sténose. La mitomycine est un antibiotique cytostatique semblable aux agents alkylants, connue pour inhiber la prolifération fibroblastique, elle est appliquée après la dilatation au niveau de la zone dilatée. Les corticoïdes retards sont injectés en quadrant avec une aiguille à sclérose également après la dilatation.

Traitement endoscopique des troubles moteurs de l'œsophage : dilatation pneumatique, injection de toxine botulique

Le traitement chirurgical « classique » de l'achalasie chez l'enfant (voir chapitre 4) est la cardiomyotomie extramuqueuse de Heller associée à une intervention antireflux de type Nissen. Le traitement endoscopique de l'achalasie repose sur deux techniques : la dilatation pneumatique ou l'injection intrasphinctérienne de toxine botulique. La dilatation pneumatique utilise des ballonnets de faible élasticité (Rigiflex®) et vise à réduire l'obstacle fonctionnel sphinctérien en dilacérant mécaniquement les fibres musculaires de la jonction œsogastrique. Ce geste, à haut risque de perforation œsophagienne, doit être réalisé par une équipe entraînée et peut être une alternative à la chirurgie chez l'enfant, à laquelle il est possible de recourir ultérieurement en cas d'échec. Le taux de succès de cette technique varie entre 60 et 90 %, et plusieurs dilatations peuvent être nécessaires. Les patients jeunes au moment de l'apparition des symptômes sont plus à risque de nécessiter une nouvelle dilatation [25.21]. La complication principale de la dilatation pneumatique du cardia est la perforation œsophagienne, rapportée dans 1 à 12 % des cas. La survenue d'un reflux gastro-œsophagien peut également compliquer ce geste. L'injection intrasphinctérienne de toxine botulique au niveau du sphincter inférieur de

l'œsophage est une technique séduisante au premier abord. L'injection intrasphinctérienne (6 UI/kg réparties en 4 injections en cadran ; au maximum 100 UI par séance) est réalisée au cours de l'endoscopie à l'aide d'une aiguille à sclérose en quatre quadrants au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Cependant si l'efficacité à court terme chez l'adulte et l'enfant est bonne, avec une réponse immédiate chez près de 80 % des patients, la récurrence des symptômes dans les 6 mois est fréquente (2/3 des patients). L'expérience pédiatrique de ce traitement endoscopique par injection intrasphinctérienne de toxine botulique reste extrêmement limitée. Enfin un nouveau traitement endoscopique de l'achalasie a été proposé récemment, la cardiomyotomie perendoscopique.

Gastrostomie percutanée endoscopique (GPE)

La gastrostomie percutanée endoscopique a pris un essor considérable ces vingt dernières années en pédiatrie, en particulier en raison des progrès réalisés dans la prise en charge des maladies chroniques de l'enfant (cancer, pathologie digestive, respiratoire et neuromusculaire), qui ont permis une augmentation de la durée de vie des patients, avec pour corolaire l'apparition de complications nutritionnelles, dont le traitement spécifique s'intègre dans le projet thérapeutique de l'enfant (fig. 25.3). Sous réserve de l'utilisation de matériel adapté au poids de l'enfant, la réalisation d'une gastrostomie ne pose pas de problème spécifique à l'âge pédiatrique ; une sonde de gastrostomie peut ainsi être posée sans difficulté technique particulière chez un nourrisson de 2 kg. Deux techniques de poses de gastrostomies (sonde ou bouton de gastrostomie) par voie endoscopique sont utilisées. La technique du *pull* (de dedans en dehors) est la plus ancienne décrite initialement par Gauderer en 1981 permet la mise en place d'une sonde de gastrostomie qui peut être secondairement remplacée par un bouton. De façon plus récente s'est développée une technique permettant, après réalisation d'une gastropexie préalable (fixation de l'estomac par 2 ou 3 ancras ou sutures à la paroi abdominale antérieure) la mise en place d'un bouton ou d'une sonde de gastrostomie à ballonnet d'emblée (fig. 25.4). Quelle que soit la technique utilisée, la GPE est le plus souvent mise en place dans un but nutritionnel et ses indications recouvrent



Figure 25.3. Mise en place d'un bouton de gastrostomie après gastropexie.



Figure 25.4. Dilatation œsophagienne au ballonnet d'une sténose peptique.

celle de l'alimentation entérale prolongée. La mise en place d'une GPE peut être envisagée comme une alternative à une nutrition entérale par sonde nasogastrique quand la nutrition entérale dépasse 2 à 3 mois. Beaucoup plus rarement, la gastrostomie peut être mise en place chez l'enfant dans le but d'une

décompression gastrique, ou pour l'administration de médicaments. Lorsqu'une aspiration ou un drainage prolongé des sécrétions gastriques est nécessaire en raison d'un syndrome occlusif ou subocclusif chronique (trouble sévère de la vidange gastrique, pseudo-obstruction intestinale chronique, sténose duodénale néoplasique), la mise en place d'une gastrostomie pour une aspiration ou un drainage des sécrétions gastriques peut éviter le maintien prolongé d'une sonde nasogastrique et les troubles secondaires de l'oralité tout en favorisant un retour rapide à domicile [25.22].

Les contre-indications à la réalisation d'une GPE sont rares : absence de transillumination perendoscopique (par exemple en cas d'hépatomégalie importante ou d'ascite) traduisant l'impossibilité d'appliquer l'estomac contre la paroi abdominale, atteinte pariétale (inflammatoire, infectieuse, cancéreuse), trouble sévère de la coagulation, sténose œsophagienne, œsophagite caustique ou chirurgie œsophagienne récentes [25.23]. Le risque consécutif à la pose d'une GPE chez un patient suivi pour une hypertension portale est le développement de varices péristomiales, pouvant être à l'origine d'hémorragies importantes et récidivantes autour de la stomie et/ou de difficulté de dissection et d'hémostase lors de la chirurgie de transplantation, si elle est indiquée.

Certaines difficultés peuvent cependant être observées lors de la pose de la GPE en cas de déformation thoracique et/ou scoliose, observée le plus souvent chez le patient atteint d'une affection neuromusculaire, d'antécédent de chirurgie digestive, en particulier de chirurgie du reflux gastro-œsophagien, ou d'antécédent de dérivation ventriculopéritonéale, qui ne constitue cependant pas non plus une contre-indication. Il peut être néanmoins nécessaire de déplacer la sonde intrapéritonéale au cours du même temps opératoire à l'aide d'une courte incision abdominale quand son trajet gêne la ponction de l'estomac.

En cas de dénutrition sévère, une renutrition initiale par sonde nasogastrique pendant au moins 7 jours peut être proposée.

Les complications liées à la GPE sont observées le plus souvent précocement, dans les 7 jours suivant la pose de la GPE plus rarement tardivement. Les complications peuvent être séparées en complications mineures, les plus fréquentes, telle une inflammation péristomiale ou une

granulation, et en complications majeures, beaucoup plus rares : péritonite, hémopéritoine lors de la pose, fistule gastrocolique. La durée de maintien de la sonde, plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte du fait d'une dépendance souvent prolongée à la nutrition entérale, favorise l'observation de complications tardives.

Le RGO est fréquent au cours des affections pour lesquelles la mise en place d'une GPE peut être nécessaire (mucoviscidose, enfant polyhandicapé, dysplasie bronchopulmonaire...). Si le lien entre la mise en place d'une GPE et l'apparition ou l'aggravation d'un RGO reste controversé, la plupart des équipes considèrent que la préexistence d'un RGO n'est pas une contre-indication à la mise en place d'une GPE. Plusieurs études ont en effet montré que le RGO n'était pas aggravé par la GPE [25.24]. Le mode de nutrition semble en revanche jouer un rôle important : une nutrition entérale à débit continu est moins souvent responsable d'épisodes de RGO qu'une nutrition entérale par bolus.

Les sondes de 9 à 16 French (3 à 5 mm) et les boutons de 12 à 18 French sont adaptées à l'enfant. La majorité des boutons utilisés disposent d'un ballonnet gonflable à leur extrémité intragastrique comme dispositif interne de contention, alors que d'autres, actuellement plus rarement utilisés, possèdent un dispositif plus rigide en forme de dôme.

Les boutons de gastrostomie ont un intérêt pratique et esthétique : discrétion, port plus facile de vêtements, absence de gêne par rapport à une sonde de gastrostomie qui fait saillie au niveau de la paroi abdominale, moindre risque d'arrachement par un enfant non ou peu accessible au raisonnement. Leur principal inconvénient est une durée de vie limitée (6 mois en moyenne) et la nécessité en cas d'expulsion du ballonnet de réapparailler l'orifice de stomie rapidement en raison du risque de fermeture spontanée de la gastrostomie en quelques heures.

Autres sondes à visée nutritionnelle

L'endoscopie interventionnelle peut permettre beaucoup plus rarement chez l'enfant la mise en place d'autres types de sondes permettant une nutrition entérale : mise en place de sonde jéjunale par voie transpylorique, de sonde de gastrojéjunostomie mise en place d'emblée après réalisation d'une gastropexie ou par l'orifice d'une

gastrostomie préexistante. Ces sondes de gastrojéjunostomies permettent une décompression gastrique et une nutrition jéjunale [25.25, 25.26]. Ces techniques de nutrition sont habituellement proposées pour une durée limitée chez des enfants présentant un reflux gastro-œsophagien sévère associé à des troubles de la vidange gastrique ; elles peuvent précéder ou être une alternative au traitement chirurgical du reflux ou à la mise en place d'une jéjunostomie chirurgicale.

Sclérose et ligature endoscopique de varices œsophagiennes

La rupture de varices œsophagiennes représente la principale cause de saignement digestif grave chez l'enfant, quelle que soit la cause de l'hypertension portale ; l'hémorragie est fréquemment déclenchée par la prise d'acide acétyl salicylique ou d'anti-inflammatoires. La prévention primaire ou secondaire des récives après hémorragie repose sur les bêtabloquants et/ou le traitement endoscopique. Le traitement endoscopique des varices œsophagiennes en période hémorragique est également possible, après avoir contrôlé le choc hémorragique. Deux techniques endoscopiques principales permettent la thrombose des veines œsophagiennes : la sclérothérapie et la ligature élastique. La ligature des varices œsophagiennes est une technique plus récente qui a supplanté la sclérose des varices œsophagiennes. Il est possible dans le même temps endoscopique de mettre en place plusieurs élastiques (jusqu'à 6) (fig. 25.5). Cette technique peut cependant être limitée par la taille du matériel de ligature qui rend le franchissement de la bouche de Killian traumatisante, voire impossible, chez l'enfant de moins de 10 kg. Plusieurs études ont montré la supériorité de la ligature par rapport à la sclérose en termes de rapidité d'obtention de l'éradication des varices, de complications et de risques de récive de l'hémorragie. La sclérothérapie, technique plus ancienne, consiste en l'injection habituellement en intravariqueux d'un produit sclérosant (en France, Aetoxysclérol® à 1,2 %, 2,5 mL par varice sans dépasser 10-15 mL par session. Trois sessions hebdomadaires, puis session mensuelle jusqu'à disparition des varices) qui va induire une thrombose de cette varice. Plusieurs séances de sclérothérapie sont habituellement nécessaires (4 à 5) pour

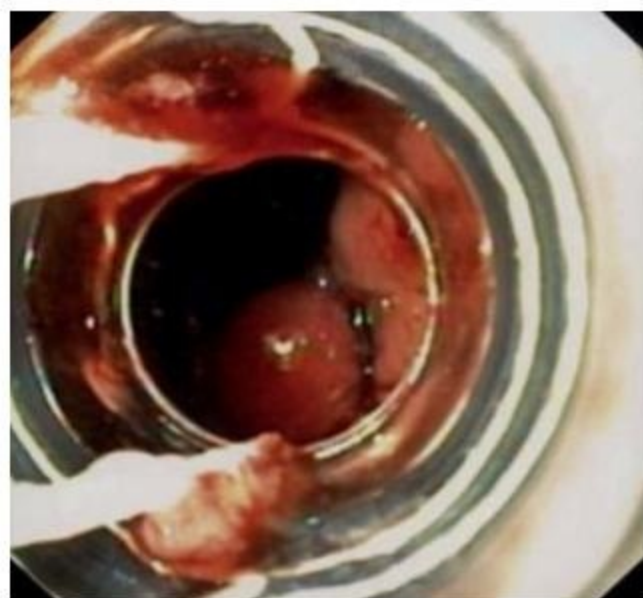


Figure 25.5. Ligature de varices œsophagiennes.

permettre l'éradication des varices. Les principales complications de la sclérose des varices œsophagiennes sont l'hémorragie digestive, une dysphagie douloureuse, et à distance la survenue d'une sténose œsophagienne accessible à la dilatation. Plus rarement sont rapportées des complications infectieuses.

Les autres techniques de traitement endoscopiques des varices œsophagiennes sont beaucoup plus rarement utilisées : obturation par une colle chimique (Histoacryl®) ou biologique (thrombine recombinante).

Traitement endoscopique de l'ulcère gastroduodénal hémorragique

L'hémorragie digestive est une complication sévère des ulcères gastroduodénaux, mais ceux-ci sont très rares chez l'enfant et le recours à un traitement endoscopique de l'ulcère gastroduodénal hémorragique reste exceptionnel en pédiatrie (voir chapitre 6). Ce traitement endoscopique repose sur l'injection péri-ulcéreuse, la mise en place de clips hémostatiques au niveau de l'ulcère ou sur deux méthodes thermiques (électrocoagulation bipolaire et par plasma d'argon). L'injection péri-ulcéreuse est habituellement réalisée en 3 ou 4 points au pourtour de la lésion hémorragique, en utilisant soit des vasoconstricteurs (adrénaline diluée à 1/10 000 volume), soit plus rarement des produits sclérosants. Le clip métallique permet d'assurer une compression constante de la lésion hémorragique, la mise en place de plusieurs clips peut être nécessaire.

Polypectomie endoscopique

La plupart des polypes de l'enfant (en dehors des polyposes familiales) sont des polypes juvéniles (voir chapitre 21). La polypectomie endoscopique est réalisée à l'aide d'une anse diathermique ou d'une pince diathermique (pour de très petits polypes sessiles). L'anse qui traverse le canal opérateur permet d'enserrer la base du polype à distance de la base d'implantation et d'appliquer un courant permettant la section et la coagulation du pied du polype (fig. 25.6). Après résection, le polype est récupéré à l'aide d'une pince pour un examen anatomopathologique. Les deux principales complications de la polypectomie sont l'hémorragie digestive (immédiate ou secondaire) et la perforation. La survenue d'un saignement au niveau du pied du polype réséqué peut conduire à une injection d'adrénaline au niveau du pédicule ou, en cas de saignement important en jet, à réaliser une électrocoagulation à nouveau avec l'anse diathermique après strangulation du pédicule restant. Les hémorragies tardives 5 à 10 jours après la résection par chute d'escarre sont le plus souvent bénignes mais justifient de prévenir les parents et l'enfant.

Cholangiographie pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)

La CPRE est une technique combinée radiologique et endoscopique fréquemment utilisée chez l'adulte pour le diagnostic et le traitement des pathologies biliopancréatiques. En revanche, la rareté des affections biliopancréatiques chez l'enfant, les progrès des techniques d'imagerie (cholangiographie par résonance magnétique), les difficultés techniques éventuellement liées à la taille des endoscopes et des matériels utilisés et les risques de complications en limitent les indications et donc la possibilité d'acquérir une expérience suffisante pour la réalisation de ce geste chez l'enfant. La CPRE permet d'introduire un cathéter au niveau de l'orifice papillaire et d'obtenir une pancréatographie, une opacification simultanée des voies biliaires et pancréatiques ou une cholangiographie sélective, et si nécessaire un prélèvement de bile (dosage des acides biliaires, étude biochimique et bactériologique des sécrétions biliopancréatiques). Comme chez l'adulte, la CPRE peut permettre chez l'enfant



Figure 25.6. Polypectomie (polype juvénile).

des gestes thérapeutiques : sphinctérectomie avec extraction de calculs biliaires, dilatation des voies biliaires, mise en place de prothèses biliaires (stent). La nécessité d'une expertise suffisante et la rareté des indications pédiatriques expliquent que la quasi-totalité de ces gestes chez l'enfant sont réalisés par des endoscopistes d'adultes.

De nouvelles pistes thérapeutiques

Plus récemment, une véritable chirurgie endoscopique voit le jour avec les techniques de *non operative transperietal endoscopy* (NOTES), elle consiste à perforer volontairement le tube digestif pour permettre d'accéder au péritoine ou au médiastin et de traiter ainsi les organes adjacents. Sortant du domaine de la recherche, des drainages d'abcès ou de faux kystes pancréatiques sont régulièrement réalisés. Dérivant des techniques de dissection sous-muqueuse, se développe actuellement chez l'adulte la myotomie endoscopique du cardia dans le cadre de l'achalasie [25.27].

Références

- [25.1] Banks MR, Haidry R, Butt MA et al. High resolution colonoscopy in a bowel cancer screening program improves polyp detection. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 4308-13.
- [25.2] McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP et al. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 2013 ; 62 : 1704-13.

- [25.3] Yoshida N, Yagi N, Yanagisawa A, Naito Y. Image-enhanced endoscopy for diagnosis of colorectal tumors in view of endoscopic treatment. *World J Gastrointest Endosc* 2012 ; 4 : 545-55.
- [25.4] Sato R, Fujiya M, Watari J *et al.* The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 862-8.
- [25.5] Van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 171-85.
- [25.6] Cardey J, Lavhaux A, Mougenot JF *et al.* Consensus en endoscopie digestive : la préparation à l'endoscopie digestive basse en pédiatrie. *Acta Endosc* 2012 ; 42 : 197-204.
- [25.7] Iqbal CW, Askegard-Giesmann JR, Pham TH *et al.* Pediatric endoscopic injuries: incidence, management, and outcomes. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 911-5.
- [25.8] Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P *et al.* The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. *Gut* 2009 ; 58 : 1467s-72.
- [25.9] Dupont-Lucas C, Bellaïche M, Mouterde O *et al.* Quelles indications pour l'endoscopie du grêle par vidéocapsule en pédiatrie ? *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 1264-72.
- [25.10] Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F *et al.* Usefulness of wireless capsule endoscopy in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 220-4.
- [25.11] Lin WP, Chiu CT, Su MY *et al.* Treatment decision for potential bleeders in obscure gastrointestinal bleeding during double-balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 2192-7.
- [25.12] Liu W, Xu C, Zhong J. The diagnostic value of double-balloon enteroscopy in children with small bowel disease: report of 31 cases. *Can J Gastroenterol* 2009 ; 23 : 635-8.
- [25.13] Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 49-58.
- [25.14] Nishimura N, Yamamoto H, Yano T *et al.* Safety and efficacy of double-balloon enteroscopy in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 287-94.
- [25.15] May A, Manner H, Aschmoneit I, Ell C. Prospective, cross-over, single-center trial comparing oral double-balloon enteroscopy and oral spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel vascular malformations. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 477-83.
- [25.16] Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 43-6.
- [25.17] Hofmeyr S, Sidler D, Moore SW. Multiple *Streptococcus milleri* cerebral abscesses after repeated esophageal caustic stricture dilation. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 964-6.
- [25.18] Kramer RE, Quiros JA. Esophageal stents for severe strictures in young children: experience, benefits, and risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2010 ; 12 : 203-10.
- [25.19] Uhlen S, Fayoux P, Michaud L. Mitomycin C as an alternative to stent for conservative management of esophageal strictures in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 40 : 235-6.
- [25.20] Best C, Sudel B, Foker JE *et al.* Esophageal stenting in children: indications, application, effectiveness, and complications. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 70 : 1248-53.
- [25.21] Alderliesten J, Conchillo JM, Leeuwenburgh I *et al.* Predictors for outcome of failure of balloon dilatation in patients with achalasia. *Gut* 2011 ; 60 : 10-6.
- [25.22] Michaud L, Guimber D, Carpentier B *et al.* Gastrostomy as a decompression technique in children with chronic gastrointestinal obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 32 : 82-5.
- [25.23] Heuschkel RB, Gottrand F, Devarajan K *et al.* ESPGHAN position paper on management of percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 60 : 131-41.
- [25.24] Noble LJ, Dalzell AM, El-Matary W. The relationship between percutaneous endoscopic gastrostomy and gastro-oesophageal reflux disease in children: a systematic review. *Surg Endosc* 2012 ; 26 : 2504-12.
- [25.25] Michaud L, Coopman S, Guimber D *et al.* Percutaneous gastrojejunostomy in children: efficacy and safety. *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 733-4.
- [25.26] Michaud L, Robert-Dehault A, Coopman S *et al.* One-step percutaneous gastrojejunostomy in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 820-1.
- [25.27] Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P *et al.* Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 309-11.

Stomies digestives

Michel Bonnevalle, Sophie Vercleyen

Points essentiels

- Les (entéro)stomies digestives sont le plus souvent temporaires chez l'enfant, d'une durée de quelques mois à plusieurs années.
- Les indications des entérostomies ont nettement diminué chez l'enfant au profit d'interventions restauratrices en un seul temps.
- La qualité de l'information préopératoire conditionne l'obtention du consentement éclairé à l'intervention, l'adaptation de l'enfant et de sa famille à la perte du contrôle de l'exonération des selles et leur qualité de vie.
- Le respect des bonnes pratiques chirurgicales est indispensable pour un appareillage optimal.
- L'éducation de l'enfant et de sa famille n'est efficace que si elle est structurée : évaluation des étapes d'apprentissage, évaluation des acquis et réajustement éventuel dans le cadre d'une relation d'aide adaptée aux besoins spécifiques de chaque enfant et de chaque famille.
- Une bonne connaissance des complications possibles est indispensable afin de les dépister et les prendre en charge le plus rapidement possible.
- La qualité de la prise en charge de l'enfant stomisé n'est garantie que lorsqu'elle fait l'objet d'une structuration institutionnelle pour ces différentes étapes : accès aux personnes compétentes ; accueil et informations ;

réalisation des soins médicaux, chirurgicaux et infirmiers ; préparation à la sortie de l'hôpital ; liens avec l'extérieur (professionnels de santé libéraux, associations de patients).

L'entérostomie est l'abouchement chirurgical de l'intestin à la peau. Il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un moyen, temporaire le plus souvent, de traitement d'une pathologie digestive. Les principes techniques de réalisation et d'appareillage d'une entérostomie ne sont pas différents chez l'enfant et chez l'adulte. Les spécificités pédiatriques résident dans les indications, en particulier pendant la période néonatale, et la prise en charge.

En pédiatrie, on identifie deux tranches d'âge où sont principalement réalisées des entérostomies : la période néonatale et l'adolescence. Pour les tout-petits, ce sont les parents qui seront confrontés à l'acceptation de la stomie et à la réalisation des soins. L'implication de l'enfant dans la prise en charge sera progressive s'il doit grandir avec sa stomie. Chez l'adolescent, la mise en place d'une stomie représente un bouleversement du schéma corporel et des conditions de vie, qui nécessitent d'emblée une prise en charge spécifique du patient et de son entourage familial.

La stomathérapie en pédiatrie consiste à prendre en charge tous les aspects concernant l'appareillage et à apporter une aide psychologique et une information précise à la famille et à l'enfant, selon son âge et son degré de compréhension. L'Association française d'entérostoma-thérapeutes (AFET) a proposé 12 recommandations de bonne pratique en stomathérapie chez l'enfant (tab. 26.1) [26.1, 26.2].

Tableau 26.1 Recommandations de bonnes pratiques en stomathérapie chez l'enfant.

- L'enfant futur stomisé et sa famille reçoivent une information loyale, claire et appropriée sur son état de santé et l'évolution de cet état prévisible avec ou sans traitement. Le représentant parental donne son consentement éclairé aux traitements
- L'enfant futur stomisé bénéficie d'une évaluation de son état de santé et de ses besoins
- L'enfant futur stomisé bénéficie d'un repérage préopératoire du site de la future stomie
- Une confection chirurgicale sans faille de la stomie est le meilleur garant d'un appareillage efficace et confortable
- L'enfant stomisé bénéficie d'un appareillage et/ou d'une technique de soins adaptés à son état
- L'enfant stomisé bénéficie d'une relation d'aide adaptée à ses besoins spécifiques
- L'enfant stomisé et/ou sa famille acquiert la connaissance du soin en vue de son autonomie et de son retour au domicile
- L'enfant stomisé bénéficie d'un suivi en vue de dépister des complications précoces ou tardives, ou une reprise évolutive de la maladie initiale
- L'enfant et sa famille bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire
- L'enfant stomisé et sa famille bénéficient d'un bilan de sa prise en charge et d'un relais structuré
- La prise en charge de l'enfant stomisé et de sa famille est organisée dans le cadre d'un réseau de soins
- L'enfant stomisé et sa famille bénéficient d'un suivi régulier par un stomathérapeute

Indications des entérostomies

Entérostomie de dérivation ou d'exclusion

C'est l'indication la plus fréquente chez l'enfant. Son but est de dériver totalement le flux digestif en amont d'une situation pathologique congénitale ou acquise (**tab. 26.2**), en attendant une guérison, une cicatrisation ou le moment opportun pour réaliser un geste chirurgical de restauration. Cette dérivation est presque toujours temporaire, pour une durée de quelques semaines à plusieurs années. Pour toutes les pathologies citées dans le **tableau 26.2**, l'indication d'une entérostomie n'est pas systématique, et dépend de la gravité de la situation et des habitudes des équipes soignantes. Les indications des entérostomies ont nettement diminué chez l'enfant au profit d'interventions réparatrices en un seul temps.

Entérostomie d'accès

Leur but est de permettre l'instillation dans l'intestin de liquide à visée thérapeutique :

- apport de liquide nutritif par une entérostomie d'alimentation ;
- réalisation de lavements par une cœcostomie selon la technique de Malone, ou une

Tableau 26.2 Situations dans lesquelles une stomie digestive peut être indiquée chez l'enfant.

- Pathologies congénitales : atrésie intestinale, iléus méconial, malformation anorectale/cloacale, maladie de Hirschprung et autres anomalies de la motricité intestinale, laparoschisis
- Pathologies acquises : entérococolite ulcéronécrosante, volvulus intestinal avec nécrose, maladie de Crohn, occlusion
- Traumatismes : délabrement et brûlure périnéaux, plaie et contusion intestinales, traumatisme du rectum
- Protection de gestes chirurgicaux complexes : anastomose iléo-anale avec ou sans réservoir, geste de restauration de la continence, traitement de certains prolapsus
- Complications de la chirurgie digestive : fistule, abcès, sténose

sigmoïdostomie dans les troubles fonctionnels sévères du côlon ;

- irrigation par une iléostomie dans l'iléus méconial.

Entérostomie définitive

Il s'agit d'une indication exceptionnelle chez l'enfant, qui résulte de l'impossibilité de restaurer une défécation ou une continence acceptable. Elle n'est le plus souvent consentie qu'après échecs répétés des traitements médicaux ou chirurgicaux.

Localisation des stomies

Localisation sur l'intestin

La stomie doit en principe être réalisée le plus bas possible en amont des lésions à exclure, pour laisser une longueur maximale d'intestin en charge. Dans certains cas, ce principe peut être remis en cause :

- par la nécessité de conserver, en aval de la dérivation, une longueur d'intestin suffisante pour la réalisation d'un geste chirurgical ultérieur : réservoir iléal ou abaissement intestinal, par exemple ;
- par l'impossibilité de déterminer la topographie d'un trouble fonctionnel intestinal : la localisation de la dérivation peut alors être décidée sur des critères probabilistes, en s'aidant éventuellement d'un examen anatomopathologique extemporané [26.3].

Localisation sur la paroi

La bonne localisation de la stomie sur la paroi conditionne la qualité de l'appareillage. La stomie doit être située dans la mesure du possible loin d'un relief osseux, d'une cicatrice ou d'un pli transversal. En dehors du contexte d'urgence, la localisation peut être marquée sur la peau avant l'intervention, sur un patient éveillé, avec l'aide du stomathérapeute.

Description et techniques de réalisation des différents types d'entérostomies

Iléostomie

Iléostomie latérale

C'est le type même de l'entérostomie de dérivation. Elle est le plus souvent temporaire. La technique est dérivée de celle utilisée chez l'adulte, mise au point par Turnbull en 1966, qui confère à l'iléostomie latérale une bonne sécurité d'exclusion et une qualité d'appareillage. L'anse iléale est extériorisée sur 2 à 4 cm à travers un trajet pariétal assez large pour éviter les sténoses secondaires. Si c'est possible, le segment proximal fonctionnel est orienté vers le bas. La baguette est peu utilisée chez l'enfant et on lui préfère souvent une suture de la base de l'anse à la paroi. L'anse est ouverte au sommet ou vers

le segment d'aval pour faciliter l'éversion et la création d'une « trompe » du côté fonctionnel. Le segment d'aval peut être lui aussi éversé ou fixé en iléostomie plane.

Iléostomie terminale

Très rarement proposée chez l'enfant, elle impose un choix rigoureux de localisation sur la paroi et une réalisation soigneuse conciliant l'extériorisation et l'éversion indispensables à l'appareillage et à l'esthétique. Elle est souvent définitive.

Jéjunostomie

Jéjunostomie de dérivation

Moins fréquente que l'iléostomie, elle est imposée par des lésions ou des malformations proximales de l'intestin grêle, notamment dans l'entérocolite ulcéronécrosante du prématuré ou dans certaines atrésies jéjunales. Sa réalisation est identique à celle de l'iléostomie latérale.

Jéjunostomie d'alimentation

Elle permet l'alimentation en cas de pathologie gastrique et/ou duodénale. Elle est réalisée le plus haut possible sur le jéjunum. On utilise habituellement la technique de Witzel qui consiste à introduire une sonde ou un bouton à ballonnet ou à bout renflé dans le jéjunum à travers la paroi. L'étanchéité est assurée par une bourse ou un court tunnel sur la paroi jéjunale et par un amarrage de l'intestin à la face interne de la paroi abdominale. La jéjunostomie d'alimentation peut parfois être réalisée en percutané par endoscopie et laparoscopie [26.4].

Colostomie

Colostomie latérale

Le plus souvent provisoire, elle ne peut être réalisée que sur un segment mobile du côlon comme le côlon transverse ou une anse sigmoïde. Sa réalisation s'apparente à celle de l'iléostomie latérale.

Colostomie terminale

Presque toujours définitive, elle est très rarement proposée chez l'enfant.

Colostomie d'irrigation

Elle permet de réaliser une irrigation antérograde de tout ou partie du côlon en alternative aux lavements dans les troubles fonctionnels

colorectaux sévères. Décrite par Malone en 1990, elle est positionnée soit sur le cæcum, soit sur le côlon sigmoïde selon la topographie de la constipation. Elle est réalisée soit par une sonde ou un bouton, comme une gastrostomie ou une jéjunostomie, soit par l'intermédiaire de l'appendice ou d'un tube confectionné avec l'intestin pour obtenir une colostomie continente, dont l'accès s'effectue par sondage. La réalisation d'une colostomie d'irrigation peut bénéficier de techniques perendoscopiques [26.5] ou vidéo-assistées [26.6].

Complications des entérostomies

Ces complications perturbent le bon fonctionnement de la stomie, entraînent des difficultés d'appareillage et nuisent au confort de l'enfant et à sa qualité de vie.

Complications précoces

Survenant dans les jours suivant la confection de la stomie, elles sont dues à une erreur technique :

- hémorragie : si un saignement de la muqueuse est fréquent et sans conséquence, une hémorragie d'un vaisseau sous-muqueux peut justifier un geste d'hémostase. Dans un contexte d'hypertension portale, le risque hémorragique est plus élevé et l'évolution potentiellement grave ;
- nécrose : limitée à l'extrémité d'une dérivation terminale, elle est sans gravité immédiate mais peut aboutir à un arasement de la stomie et à des difficultés d'appareillage (fig. 26.1). Une nécrose totale est souvent le témoin d'une évolution du processus nécrotique ayant motivé l'intervention.

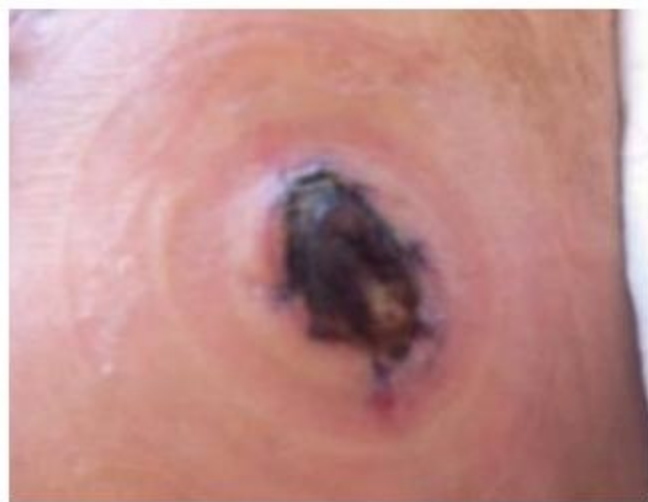


Figure 26.1. Nécrose.

Elle évolue vers la sténose et justifie une réintervention ;

- la désinsertion partielle ou totale de l'entérostomie peut aboutir à une réintégration de l'intestin dans l'abdomen ;
- l'abcès péristomial est souvent sans conséquence à long terme ;
- l'éviscération résulte soit d'un orifice pariétal trop large, soit d'un lâchage de suture aponévrotique qui justifie la recherche d'un sepsis local.

Complications tardives

Les complications tardives sont les suivantes :

- la sténose de la stomie, suspectée devant une subocclusion ou un hyper-débit par pullulation microbienne, est confirmée par le toucher stomial. Plus fréquente chez le jeune enfant en raison d'une cicatrisation aponévrotique excessive, elle peut répondre aux dilatations à la bougie ou justifier une réfection chirurgicale ;
- l'éventration péristomiale est liée à une brèche aponévrotique. Un sac herniaire péritonéal se forme et peut contenir du côlon, de l'intestin grêle ou de l'épiploon ;
- les bourgeons péristomiaux correspondent à une prolifération cutanée bordée de petites crevasses qui peuvent saigner et être douloureuses ;
- les têtes de méduse correspondent à des proliférations vasculaires péristomiales qui s'observent dans un contexte d'hypertension portale et peuvent être responsables de saignements sévères ;
- la fistule stomiale se constitue à la base de la stomie, à l'emplacement d'un point d'amarage (fig. 26.2). Rare, elle est l'apanage des stomies réalisées dans le cadre de la maladie



Figure 26.2. Fistule stomiale.



Figure 26.3. Exemples d'évagination de colostomie.

de Crohn. Elle rend l'appareillage impossible et nécessite une réintervention avec résection distale et ré-extériorisation d'intestin macroscopiquement sain ;

- le prolapsus (fig. 26.3) correspond à une invagination intestinale extériorisée. Il est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Le risque est particulièrement élevé dans les troubles de la motricité intestinale, notamment en cas de pseudo-obstruction intestinale chronique [26.7]. Habituellement asymptomatique, il peut en revanche poser des problèmes d'appareillage. La conduite à tenir est d'utiliser un support plus large pour ne pas blesser l'intestin et faire appel au chirurgien pour réintégration. En cas de prolapsus récidivant, on peut proposer une réfection de la stomie, une terminalisation en canon de fusil, ou une double stomie séparée par un pont cutané, mais les résultats de ces interventions sont inconstants. Exceptionnellement, le prolapsus peut s'étrangler et compromettre la vitalité intestinale. Une intervention en urgence est alors nécessaire ;
- la persistance d'un transit d'aval n'est pathologique que s'il s'agit de véritables selles colorées. Il s'agit d'un défaut de réalisation d'une stomie latérale, trop rase ou non ourlée. Elle peut survenir également en cas de poche trop pleine avec « aspiration » de selles par l'extrémité d'aval, d'autant plus que celle-ci a été placée en dessous de l'extrémité d'amont. La constatation d'une selle acholique une à trois fois par semaine avec parfois un peu de sang ne revêt aucun caractère d'inquiétude ; elle témoigne de la desquamation muqueuse et de l'entérite d'exclusion de l'intestin d'aval.

Complications hydroélectrolytiques

Elles peuvent survenir en cas de jéjunostomie ou d'iléostomie, plus rarement de

colostomie droite, lorsque les pertes en eau et en électrolytes au niveau de la stomie, qui ne peuvent pas être réabsorbées en raison du « court-circuit » du côlon, sont insuffisamment compensées. Ces pertes peuvent être favorisées en postopératoire immédiat par un syndrome de levée d'obstacle sur un intestin grêle en situation de souffrance en cas de syndrome occlusif ou subocclusif prolongé.

Complications cutanées

Les lésions cutanées péristomiales sont le plus souvent la conséquence de l'irritation directe de la peau par le liquide intestinal du fait de fuites au niveau de l'appareillage. Elles se manifestent par un simple érythème ou une excoriation cutanée avec douleur et exsudat (fig. 26.4). Elles sont liées à des soins inadéquats, un appareillage inadapté, une localisation inappropriée de la stomie rendant l'appareillage difficile, des selles très corrosives ou, plus rarement, une intolérance au matériel (fig. 26.5). La conduite à tenir est d'en éliminer la cause sous-jacente et de traiter (tab. 26.3).



Figure 26.4. Irritation cutanée.



Figure 26.5. Allergie.

Tableau 26.3. Traitement des complications cutanées.

En cas d'érythème

- Réduire la découpe
- Protéger la peau avec :
 - un vernis : pansement liquide stérile qui forme un film transparent lorsqu'il est appliqué sur la peau
 - de la pâte : hydrocolloïde sous forme de pâte, ou un anneau : hydrocolloïde sous forme d'anneau

En cas d'excoriation cutanée avec douleur et exsudat

- Poudre : hydrocolloïde sous forme de poudre
- Pâte ou vernis en spray
- Système deux pièces obligatoire : appareillage en 2 parties composé d'un support et d'une poche. Le caractère obligatoire est dans la mesure où le fait de laisser le support en place 2 à 3 jours permet à la peau de cicatriser sous le support
- \pm ceinture : petite ceinture de 2,5 cm de large que l'on vient placer de chaque côté du support par des encoches, permettant de bien maintenir le support sur la peau. Elle évite le décollement du support (meilleur maintien). La ceinture n'est pas obligatoire, mais dépend de l'évaluation du stomathérapeute sur la bonne tenue du support sans la ceinture

En cas d'allergie : rougeur significative ou apparition de lésions sur la partie délimitée du support

- Cicatrisation dirigée si besoin
- Changer le modèle d'appareillage

Surveillance

Surveillance postopératoire immédiate

Il est nécessaire de mettre en place un appareillage de recueil étanche pouvant rester en place plusieurs jours et répondant aux conditions suivantes :

- muni d'un support avec protecteur cutané respectant la peau ;
- muni d'une poche transparente pour surveiller la stomie ;
- sans filtre afin de détecter la reprise des gaz ;
- vidangeable pour recueillir les sécrétions.

Surveillance des apports hydroélectrolytiques

En cas de résection de l'intestin grêle, les apports nutritionnels et hydriques sont à déterminer très précisément en fonction du niveau de résection, des pertes digestives et urinaires et des facteurs liés à l'âge (taille, poids...). Ces apports supplémentaires peuvent être délivrés par voie orale fractionnée, entérale ou parentérale.

Surveillance locale

La muqueuse doit rester rouge rosée. L'insertion de la stomie (maintenue avec des fils) est très fragile. De ce fait, il est nécessaire d'être vigilant face aux pressions exercées sur cette suture en posant les appareillages, car un risque de désinsertion existe.

Conseils pratiques

La stomie n'est pas une plaie mais un orifice comme l'anus. Lors des soins, la stomie peut saigner légèrement, ce qui est sans gravité. Elle doit être lavée à l'eau et au savon dans le cadre de la toilette quotidienne, comme le reste du corps. L'enfant peut prendre une douche ou un bain avec ou sans la poche. Une couche peut être mise au-dessus de la poche sans gêner.

Choix de l'appareillage

Le choix de l'appareillage dépend de la localisation de la stomie, de la consistance des selles, de l'état cutané, de la situation de la stomie sur l'abdomen et des complications éventuelles (tab. 26.4).

Tableau 26.4. Choix de l'appareillage de stomie en fonction de sa localisation.

	Iléostomie	Colostomie droite	Colostomie transverse	Colostomie gauche
Gaz	Très peu	Peu	+	++
Consistance des selles	Liquides ++	Liquides +	Semi-liquides/ molles	Molles/ moulées
Débit de selles	Régulier	Régulier	Irrégulier	Irrégulier
Risque d'agression pour la peau	+++	++	+	-
Risque de déshydratation, de troubles hydroélectrolytiques, de perte de poids, de difficultés d'appareillage, ou d'altérations cutanées	Présent	Faible	Absent	Absent
Appareillage	Poche ouverte vidangeable + protecteur cutané	Poche ouverte vidangeable + protecteur cutané	Poche fermée avec filtre	Poche fermée avec filtre

Tableau 26.5. Comment effectuer le soin d'une stomie digestive ?

- Se laver les mains avant et après le soin
- Préparer le matériel
- Vérifier la taille de la stomie et réajuster la taille du support si nécessaire
- Découper le support aux dimensions de la stomie en partant de la partie centrale
- Vider la poche si nécessaire
- Décoller la poche et le support du haut vers le bas en maintenant la peau péristomiale
- Examiner l'envers du support (usure, zone de fuite)
- Évacuer l'appareillage dans le sac-poubelle
- Éliminer les selles avec du papier toilette ou absorbant
- Laver la stomie à l'eau avec un gant de toilette ou des compresses
- Sécher minutieusement par tamponnements
- Retirer le film protecteur du support
- Appliquer celui-ci en commençant par la partie inférieure (du bas vers le haut)
- Appuyer de bas en haut pour qu'il s'adapte parfaitement au contour de la stomie
- Appliquer la poche et vérifier l'étanchéité de l'appareillage (en tirant légèrement)

Soins d'hygiène d'une stomie digestive

Il s'agit de maintenir la stomie et la région péristomiale propres et saines en effectuant un soin d'hygiène simple afin de permettre la mise en place d'un système de recueil. Ces principes s'appliquent à tous les types de stomies digestives. Il faut choisir si possible un moment calme pour changer l'appareillage, le plus souvent, à distance des repas où le matin à jeun, lorsque la stomie est peu productive.

L'installation doit être confortable dans la salle de bains ou devant un point d'eau. Il

est nécessaire de se munir d'un sac-poubelle étanche, de compresses non stériles ou de papier absorbant, d'une serviette de toilette, d'une paire de ciseaux à bout rond et courbe et d'une poche adaptée (**tab. 26.5**) au type de la stomie. Tous les produits antiseptiques ou produits dégraissants qui génèrent des irritations cutanées péristomiales sont proscrits. L'utilisation du savon est possible mais il est nécessaire de réaliser un rinçage minutieux afin d'éviter des dermatites de contact. Les appareillages adhèrent quelquefois difficilement sur la peau des très jeunes enfants, particulièrement en couveuse ; le renouvellement des soins est alors plus fréquent.

- Plusieurs situations sont possibles :
- en cas d'appareillage une pièce prédécoupée :
 - s'assurer qu'il n'y a pas de changement de taille de découpe ;
 - ôter le film protecteur ;
 - appliquer la partie adhésive de bas en haut et presser sur toute sa surface pour une meilleure adhérence ;
 - en cas d'appareillage une pièce à découper :
 - réaliser la découpe (diamètre de la stomie plus 1 à 2 mm) ;
 - faire un ovale plus large en cas de pli (dans le sens du pli) ;
 - ôter le film protecteur ;
 - appliquer l'adhésif de bas en haut ;
 - en cas d'appareillage deux pièces :
 - découper le support à la taille requise (diamètre de la stomie plus 1 à 2 mm) ;
 - faire un ovale plus large en cas de pli (dans le sens du pli) ;
 - ôter le film protecteur ;
 - appliquer le support de bas en haut ;
 - presser avec insistance sur la partie interne du support afin de favoriser l'adhérence en protégeant la stomie avec une compresse ;
 - emboîter la poche et vérifier son étanchéité.

Mesures diététiques

En cas de jéjunostomie, d'iléostomie ou plus rarement de colostomie droite, il est nécessaire de compenser les pertes d'eau et d'électrolytes (NaCl) selon le débit et la composition du liquide digestif collecté au niveau de la stomie. Une carence en zinc ou en vitamine B12 peut survenir en cas de jéjunostomie ou d'iléostomie haute et prolongée. Chez l'enfant diversifié, une alimentation contrôlée en fibres peut contribuer à limiter le débit des selles. En cas de colostomie transverse ou gauche, le régime peut être progressivement élargi en fibres de façon individuelle en fonction de la tolérance.

Conclusion

La mise en place d'une stomie chez un nouveau-né ou un nourrisson est un véritable bouleversement pour l'enfant et sa famille. Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, elle entraîne des perturbations du schéma corporel difficiles à accepter et nécessite une préparation soignée avec le chirurgien, le psychologue et le stomathérapeute. L'éducation thérapeutique est cruciale en vue de l'acquisition d'une autonomie et de la prévention des complications.

Références

- [26.1] Guyot M, Montandon S, Valois MF. Les guides des bonnes pratiques en stomathérapie : un outil pour la prise en charge multiprofessionnelle de la personne stomisée. *Ann Chir* 2003 ; 128 : 642-3.
- [26.2] Guide des bonnes pratiques en stomathérapie chez l'enfant, 2003. Association française d'entérostoma-thérapeutes (<http://www.afet.asso.fr>). Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69002 Lyon, France.
- [26.3] Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 21-7.
- [26.4] Belsha D, Thomson M, Dass DR *et al.* Assessment of the safety and efficacy of percutaneous laparoscopic endoscopic jejunostomy (PLEJ). *J Pediatr Surg* 2015 ; 15 : 00822-2.
- [26.5] Rawat DJ, Haddad M, Geoghegan N *et al.* Percutaneous endoscopic colostomy of the left colon: a new technique for management of intractable constipation in children. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 60 : 39-43.
- [26.6] DeFreest L, Smith J, Whyte C. Laparoscopic-assisted percutaneous cecostomy for antegrade continence enema. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014 ; 24 : 261-4.
- [26.7] Irtan S, Bellaïche M, Brasher C *et al.* Stomal prolapse in children with chronic intestinal pseudo-obstruction: a frequent complication? *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 2234-7.

Nutrition entérale

Béatrice Dubern, Dominique Guimber

Points essentiels

- Face à la dénutrition avérée ou attendue, une nutrition entérale (NE) doit être rapidement envisagée.
- Il s'agit d'une technique de nutrition artificielle visant à apporter directement dans le tube digestif une solution nutritive (protéines, lipides, glucides, vitamines et sels minéraux) nécessaire à la couverture des besoins nutritionnels et de la croissance.
- Son administration s'effectue directement dans l'estomac (par sonde nasogastrique ou par gastrostomie) ou dans l'intestin grêle (par sonde jéjunale ou jéjunostomie).
- La NE préserve la physiologie du tube digestif, et doit toujours être choisie lorsque le tube digestif est fonctionnel. Elle est plus simple à utiliser, moins risquée et moins coûteuse que la nutrition parentérale.
- Il convient de respecter les bonnes pratiques de prescription, et d'éducation des enfants et de leur famille.
- La NE est bien tolérée chez l'enfant et de plus en plus utilisée. Les complications graves sont rares.
- La NE est arrêtée lorsque les objectifs nutritionnels sont atteints et que l'enfant est autonome sur le plan de l'oralité, mais la surveillance au moment du sevrage doit rester étroite.

ooo

→ Les principales indications sont les pathologies digestives avec diminution des capacités d'absorption ou de digestion, les pathologies du temps oro-œsophagien (troubles de déglutition, encéphalopathies), les troubles du comportement alimentaires (anorexie), les maladies métaboliques (mauvais goût des produits, apports énergétiques continus), les affections extradigestives avec augmentation des besoins caloriques (cardiopathie, hépatopathie, néphropathie...).

→ La NE peut être, après une période d'adaptation à l'hôpital, poursuivie au domicile du malade, si l'enfant est en situation stable, sa sonde fonctionnelle, la NE bien tolérée et les besoins estimés atteints, ou bien déterminés. Cette prise en charge à domicile s'est énormément développée au cours des dernières années en pédiatrie en France et en Europe du fait de l'existence de nutriments adaptés à l'enfant et de la miniaturisation du matériel de gastrostomie.

→ La NE à domicile est adaptative, non seulement pour les apports nutritionnels, mais également dans sa réalisation pratique (horaires, mode d'administration...). En effet, un des buts de cette thérapeutique de suppléance est d'interférer le moins possible avec la qualité de vie des patients.

La nutrition entérale (NE) consiste à administrer une solution nutritive, liquide, équilibrée et adaptée (glucides, lipides, protéines, minéraux, vitamines et oligoéléments nécessaires à la couverture des besoins nutritionnels et

de la croissance) directement dans l'estomac, ou plus rarement dans l'intestin grêle proximal (duodénum ou jéjunum), par l'intermédiaire d'une sonde. Plus physiologique, moins pourvoyeuse d'effets secondaires graves, et moins coûteuse que la nutrition parentérale (NP), la NE doit être privilégiée, lorsque l'alimentation orale est impossible, contre-indiquée ou insuffisante pour couvrir les besoins, mais que les fonctions intestinales sont au moins partiellement préservées. La NE nécessite cependant un temps de formation et d'éducation des enfants et de leur famille, et le respect de bonnes pratiques. Elle connaît une utilisation croissante chez l'enfant depuis ces dix dernières années en raison du développement des soins à domicile et d'une législation dédiée, de l'existence de nouveaux nutriments adaptés à l'enfant, de la miniaturisation du matériel destiné à l'administration par sonde (bouton, sonde gastrojéjunale...) et surtout de l'émergence de nouvelles indications (meilleure prise en compte de l'état nutritionnel et donc prise en charge nutritionnelle des enfants ayant une maladie chronique, ce qui augmente les indications dans les cardiopathies, en onc-hématologie, chez les enfants porteurs d'un polyhandicap... contribuant largement à améliorer l'espérance de vie de ces jeunes malades) [27.1]. Dans son rapport 2007, la société britannique de nutrition parentérale et entérale confirmait l'augmentation importante (+ 50 % entre 2001 et 2006) du nombre d'enfants dépendants d'une NE et justifiant d'une prise en charge à l'âge adulte, en raison du caractère chronique de leur pathologie. L'enjeu désormais pour le pédiatre suivant des enfants en NE au long cours est de réussir également la transition vers une équipe de médecins d'adultes [27.2].

Produits de nutrition entérale et modes d'administration

Le choix du mélange dépend de l'état nutritionnel et/ou digestif et de l'âge de l'enfant (tab. 27.1). Les mélanges industriels (dits « prêt-à-l'emploi ») sont stériles, sans gluten et conditionnés en poches multicouches (ne laissant pas passer l'oxygène), de 500 mL de volume. Ces poches doivent être stockées dans un endroit sec, à température ambiante (< 25 °C), à l'abri de la chaleur et de la lumière. Il faut donc préférer à tout âge les mélanges industriels qui, de plus, dispensent des contraintes de réfrigération et d'homogénéisation. Il ne faut jamais déconditionner le produit même si le volume administré n'est pas celui de la poche prête à l'emploi. Ce sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). Les préparations artisanales à base d'aliments naturels mixés présentent un risque de contamination bactérienne et peuvent obstruer les sondes, faute d'être assez homogène et fluide, et ne sont pas conseillées. Dans certaines indications, des préparations de suite ou pour nourrisson peuvent être utilisées.

Types de mélanges

Mélanges polymériques

Ce sont des mélanges à base de protéines entières, polysaccharides et triglycérides avec ou sans fibres. Ils sont utilisés lorsque le tube digestif est fonctionnel.

Tableau 27.1. Mélanges nutritifs industriels adaptés aux enfants de plus de 1 an (analyse moyenne pour 100 mL).

	Mélanges polymériques isocaloriques avec ou sans fibres	Mélanges polymériques hypercaloriques avec ou sans fibres	Mélanges semi-élémentaires
kcal/mL	1	1,5	1 à 1,5
Osmolarité (mOsm/L)	170 à 245	275 à 335	270 à 319
Glucides (g)	12,3 à 13	17 à 18,75	13,2 à 18
Lipides (g)	4 à 4,4	4,7 à 6,7	4 à 6
Protéines (g)	2,8 à 3,3	2,7 à 4,9	3 à 4,5

Nourrisson

Chez le nourrisson de 0 à 1 an (ou jusqu'à 8 kg), un seul produit isocalorique industriel est actuellement disponible en France. Dans certaines situations, un lait adapté à l'âge normalement reconstitué ou enrichi (par de l'huile, et/ou de la maltodextrine, ou des poudres glucidolipidiques) peut être prescrit. L'enrichissement est délicat car la viscosité du mélange doit être compatible avec le passage dans les tubulures, sondes et boutons. L'osmolarité de ces mélanges enrichis ne doit pas dépasser 350 mosm/L, sinon risquant de provoquer des vomissements ou des diarrhées.

Enfant

À partir de l'âge de 1 an, il existe des mélanges isocaloriques (1 kcal/mL) ou hypercaloriques (1,5 kcal/mL), avec ou sans fibres. À partir de l'âge de 7 ans et jusqu'à 12 ans (< 40 kg), il existe des mélanges iso ou hypercaloriques avec ou sans fibres, enrichis en oligoéléments. Au-delà de 40 kg, on utilise souvent un produit de gamme adulte.

L'enrichissement en fibres (mélange de fibres solubles et insolubles) est indiqué dans la constipation. Des études ont montré l'effet bifidogène de ces mélanges sur le microbiote des patients [27.3].

Les mélanges industriels sont enrichis en acides gras polyinsaturés à longues chaînes $\omega 3$ et $\omega 6$. Il n'y a pas actuellement de consensus sur la proportion à rajouter, mais il semble désormais admis qu'une telle supplémentation doit être réalisée, d'autant plus chez les enfants recevant une NE de longue durée [27.4].

Mélanges semi-élémentaires

Utilisés essentiellement en cas de malabsorption, il s'agit de l'association d'un hydrolysate de protéines, 50 % de triglycérides à chaînes moyennes minimums, d'oligosaccharides et sans lactose. Pour les plus de 1 an, il existe des préparations semi-élémentaires isocaloriques et hypercaloriques disponibles en poches industrielles. Chez les enfants de moins de 1 an, les hydrolysats de protéines en poudre sont utilisés, se différenciant par leur degré d'hydrolyse protéique, la teneur en triglycérides à chaînes moyennes ou la teneur en calcium. Afin d'obtenir un mélange isocalorique, ces poudres peuvent être concentrées jusqu'à 20 % selon les produits, mais sans dépasser une osmolarité de 350 mosm/L.

Nutrition entérale et physiologie digestive

L'apport continu de nutriments dans l'estomac ou le jéjunum modifie le fonctionnement du tube digestif en termes de physiologie et de réponse métabolique à l'alimentation. Par rapport à un repas normal, une solution nutritive homogénéisée quitte l'estomac plus rapidement et régulièrement. La vidange gastrique s'adapte et augmente parallèlement à la charge calorique. Au-delà de 4,5 kcal/min, le débit pylorique devient inférieur au débit d'infusion gastrique entraînant un risque accru de régurgitation. La vidange gastrique diminue au prorata de l'augmentation de la concentration calorique de l'infusé, afin de maintenir constante la quantité de calories arrivant dans le grêle. Il est donc important de ne pas dépasser une concentration de 1 kcal/mL au début, puis 1,5 kcal/mL au maximum par la suite. L'augmentation de l'osmolarité ralentit également la vidange gastrique, il convient de ne pas dépasser une osmolarité de 350 mosm/L au risque d'augmenter ou de provoquer les nausées et vomissements et la diarrhée. La composition semi-élémentaire ou polymérique ne semble pas avoir d'effet spécifique sur la vidange gastrique. La sécrétion de gastrine, la sécrétion biliaire et la motricité biliaire sont conservées. La NE stimule la libération de cholecystokinine et la sécrétion du pancréas exocrine, et elle maintient une sécrétion d'insuline. En modifiant les conditions d'écoulement et de contact du bol alimentaire, la NE majore les potentiels de digestion intraluminaire et d'absorption intestinale.

Réalisation pratique

Phase initiale

La phase initiale est caractérisée par l'augmentation progressive des apports, en fonction du degré de dénutrition (attention au syndrome de renutrition inapproprié), de la maladie sous-jacente et de la tolérance clinique. La nutrition entérale va progressivement augmenter en volume et en concentration sur 3 à 5 jours pour atteindre à la phase stable les apports requis en volume. Durant cette période, et en particulier si l'enfant est sévèrement dénutri, l'objectif n'est pas une prise rapide de poids.

Phase d'équilibre

À la phase d'équilibre, la tolérance est appréciée sur l'absence de signes digestifs, tels que les nausées, les vomissements, le ballonnement, la toux, l'agitation, le météorisme abdominal, et sur les caractéristiques des selles (nombre, volume, aspect, présence de sang, pH et recherche de sucres réducteurs selon indications). La présence d'un de ces signes conduit à vérifier l'absence de problème technique et/ou réduire, voire arrêter, l'infusion des nutriments. Il est important de préciser qu'un vomissement le matin en fin de NE nocturne est fréquemment observé et qu'il ne doit pas être considéré comme toujours pathologique.

Si au départ (dénutrition sévère), la NE peut être administrée en continu sur 24 heures, à terme elle peut être maintenue la nuit tandis que l'alimentation diurne est fractionnée.

Le mode d'administration, discontinue ou continue sur 24 heures, de la NE dépend de l'âge, de la pathologie et de l'état de l'enfant. La plupart du temps, la NE est réalisée de façon discontinue : cyclique nocturne sur 10 à 14 heures, avec maintien d'apports libres par voie orale dans la journée, afin de stimuler l'oralité ou en bolus, fractionnés dans la journée, en l'absence de repas (troubles de la déglutition...), ou au décours immédiat d'un repas pour entretenir l'oralité (relation temporelle alimentation/satiété). Chez les nourrissons, il ne faut pas oublier l'entretien des fonctions de succion/déglutition (si la situation digestive le permet) par l'administration par voie orale de petites quantités d'aliments.

Sevrage

Le sevrage de la NE se fait également de manière progressive (diminution des débits d'infusion) sur plusieurs semaines (d'autant plus longue que la période de NE était prolongée), en maintenant une infusion nocturne et en introduisant de petits repas fractionnés dans la journée, en proposant des nuits de débranchements. Plus la NE est ancienne, plus le sevrage est long. Le sevrage se fera d'autant plus facilement que l'oralité aura été préservée et entretenue tout au long de la phase de NE et que le sevrage aura été préparé et accompagné. Des expériences de sevrage rapide commencent à être rapportées, se limitant à certaines indications et encadrées par des équipes ayant l'expérience de ce type de prise en charge [27.5].

Dispositifs médicaux et voies d'administration

Régulateur de débit

Un régulateur de débit (ou pompe) comprend un moteur électrique entraînant une tubulure adaptée (à changer toutes les 24 heures) et commandant le débit de la NE par un dispositif soit à galets rotatifs, soit à galets péristaltiques, soit volumétrique (plus grande précision). Le réglage du débit se fait par fractions de 1 mL/h. Il permet la programmation de plusieurs plages et de plusieurs types de fonctionnement sur une durée définie. Il est généralement équipé d'une batterie rechargeable, transportable dans un sac à dos, c'est pourquoi on parle de « pompe portable ». Des systèmes d'alarme auditives et visuelles (de débit, de volume) se déclenchent en fin d'infusion et en cas d'anomalie de fonctionnement (obstruction en aval ou en amont de la pompe). Les tubulures sont spécifiques, il faut être vigilant à bien associer la tubulure à la pompe choisie. Les tubulures ne contiennent pas de phtalates, et la connectique n'est compatible qu'avec du matériel de nutrition entérale, aucune adaptation pour des raisons de sécurité n'est possible sur un abord intraveineux.

Voies d'administration

Plusieurs voies d'administration sont possibles, l'estomac restant le site principal.

Sonde nasogastrique (SNG)

Les sondes de petit calibre (charrière 6 à 12 French en fonction de l'âge de l'enfant) en élastomère de silicone ou polyuréthane, lestées ou non, radio-opaques sont recommandées pour leur meilleure tolérance. Elles permettent de réaliser une NE sans difficulté sous réserve d'éviter l'introduction de produits peu fluides comme certains médicaments. Il ne faut pas utiliser de sondes en PVC car traumatisantes et à réserver aux situations d'aspiration digestive. Chez les nourrissons, il faudra penser à la changer régulièrement, en général une fois par semaine, afin d'éviter l'apparition d'escarres, de la narine notamment. La mise en place et surveillance de ces sondes a fait l'objet de recommandation chez l'adulte par la HAS¹. L'extrémité de la sonde doit être en

1. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/abdig.pdf>

situation antrale : trop haute dans le fundus, elle favorise le reflux et trop basse près du pylore, elle peut perturber la motricité antro-pylorique et la vidange. Il est recommandé de contrôler radiologiquement sa position avant la première utilisation (les autres techniques de contrôle donnant des faux positifs) et de la fixer de façon confortable (sur le nez et sur la joue et derrière l'oreille ou au niveau du cou). Il faut faire un repère sur la sonde au marqueur indélébile, sous le sparadrap de fixation ou au ras de la narine, permettant de vérifier rapidement que la sonde est toujours en place.

Gastrostomie

La mise en place par voie endoscopique est la plus fréquente, parfois par voie chirurgicale et toujours sous anesthésie générale. Elle est indiquée si la nutrition entérale doit durer plus de 3 mois. Il existe peu de contre-indications, hormis l'hypertension portale. Elle sera remplacée au bout de 2 mois minimum par un bouton de gastrostomie le plus souvent à ballonnet, plus rarement à dôme. La technique du *push* dite « en un temps » permet désormais de mettre en place un bouton d'emblée, évitant ainsi une deuxième anesthésie générale (voir chapitre 25).

Abord jéjunale

La sonde nasoduodénale, gastrojéjunostomie, jéjunostomie chirurgicale est un matériel en général compliqué à poser chez l'enfant et n'est réservé qu'aux situations de reflux gastro-œsophagien sévère ou de gastroparésie.

Surveillance de la nutrition entérale

À la phase initiale, l'objectif n'est pas une prise de poids rapide, la surveillance de la tolérance est quotidienne (tolérance digestive, pulmonaire, identification et prévention des complications). La voie d'abord (SNG ou gastrostomie) sera également surveillée (position de la SNG, état cutané...).

L'efficacité à long terme de la NE est jugée sur la croissance pondérale et l'évolution de la pathologie sous-jacente. Tant que le support nutritionnel est maintenu, il est aussi nécessaire de mesurer régulièrement la taille du patient (afin de calculer le rapport poids/taille, l'IMC, de suivre l'évolution de la courbe staturopondérale) et de calculer les apports

caloriques totaux en tenant compte des ingesta spontanés. Une surveillance annuelle du statut en micronutriments semble nécessaire, chez les enfants recevant une NE prolongée (voire exclusive), car des études ont montré des risques de carence possible notamment en fer, en zinc, en vitamine D, d'autant plus s'ils recevaient des mélanges enrichis en fibre [27.6].

Gestion des médicaments

Ces enfants ont souvent des difficultés à recevoir leur traitement par voie orale et de ce fait la sonde est souvent utilisée pour leur administration. Les médicaments peuvent obstruer la sonde, car certains principes actifs contenus dans les comprimés ou les gélules, mélangés à l'eau, peuvent former des substances visqueuses, hydrophobes. La rupture de l'intégrité de la forme galénique (ouverture des gélules ou pulvérisation des comprimés) peut entraîner une modification de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité du médicament et même une dégradation de son principe actif. Il faut être prudent avec les médicaments à libération prolongée ou gastrorésistants. Des listes de médicaments à ne pas déconditionner ont été publiées². La consultation du dictionnaire Vidal et surtout l'avis du pharmacien peuvent guider la prescription. Il faut limiter l'administration des médicaments dans la sonde et éviter au maximum les comprimés solides et les gélules. Il faut préférer, quand ils existent, des médicaments sous une forme galénique directement administrable par la sonde : solutés, sirops, poudres à diluer, comprimés effervescents, comprimés orodispersibles. Les patchs et les formes sublinguales sont aussi des alternatives possibles. Il faut vérifier que les comprimés enrobés peuvent être pulvérisés, ou que les gélules peuvent être ouvertes, lorsque seules des formes solides sont disponibles. Il faut broyer les médicaments les uns après les autres dans un mortier, sans les mélanger, ou ouvrir la gélule et diluer la poudre fine ou les granules dans 10 mL d'eau, lorsque la forme galénique le permet. Il ne faut pas administrer les médicaments en même temps que le mélange nutritif. Il faut administrer les médicaments les uns après les autres, et rincer la sonde entre chaque médicament (avec au moins 5 à 10 mL chez l'enfant selon son

2. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/abdig.pdf>

âge et sa tolérance). Il faut surveiller régulièrement la réponse clinique à l'administration des médicaments et les concentrations plasmatiques des médicaments à index thérapeutique étroit. Il faut demander aux parents régulièrement lors du suivi comment sont passés les médicaments.

Complications

La NE expose à un certain nombre de complications iatrogènes de type mécanique, infectieuse ou métabolique (tab. 27.2). La surveillance de l'enfant et la prévention de ces complications sont donc quotidiennes.

Tableau 27.2. Principales complications de la NE.

Complications	Description et causes	Conduite à tenir	Prévention
Vomissements alimentaires	Mauvaise position ou déplacement de la sonde dans l'œsophage Accélération du débit de la NE RGO	Arrêt immédiat de la NE, vérification de la position de la sonde et du débit de perfusion Reprendre la NE après un arrêt transitoire	Fixer correctement la sonde, contrôle de la position de la sonde avant de débiter une NE Surveiller le débit de perfusion de la pompe de NE Utiliser des pompes à régulateur de débit continu
Diarrhée	Déplacement de la sonde vers le duodénum Contamination bactérienne du produit de NE Produit de NE hyperosmotique Accélération du débit de NE	Arrêt immédiat de la NE, vérification de la position de la sonde et du débit de perfusion Rechercher des signes de déshydratation Prélèvement bactériologique du produit de NE et conserver la poche à 4 °C	Fixer la sonde et contrôler systématiquement la position de la sonde avant de débiter une NE Respecter les règles d'asepsie simple Utiliser des systèmes clos et éviter les ajouts dans la NE
Constipation	Apport hydrique et en fibres insuffisant Médicaments	Augmentation des apports hydriques et en fibres, prescription médicale de laxatifs	Respecter les apports hydriques Utiliser des produits de NE riches en fibres
<i>Dumping syndrome</i>	Malaise général survenant après un repas (sueurs, tachycardie, pâleur, douleurs abdominales, diarrhée profuse)	Diminuer le débit de la NE Glycémie capillaire et insulïnémie en post-prandial immédiat et tardif (> 3 h)	Limitier le volume des repas Favoriser les sucres complexes et les fibres
Infectieuses	Pneumopathies d'inhalation Entérites infectieuses ou septicémie à point de départ digestif (contamination bactérienne du produit de NE, déplacement de la sonde vers le duodénum)	Arrêt immédiat de la NE, vérification de la position de la sonde et du débit de perfusion Prélèvement bactériologique du produit de NE et conservation de la poche à 4 °C Traitement antibiotique adapté	Fixer la sonde et contrôler systématiquement la position de la sonde avant de débiter une NE Surveiller le débit de perfusion de la pompe de NE Utiliser des pompes à régulateur de débit continu Respecter les règles d'asepsie simple Utilisation de préparations commerciales stériles
Psychologiques	Troubles de l'oralité, anorexie	Prise en charge psychologique, orthophonique	Administration de la NE la nuit de préférence Prise en charge psychologique si NE prolongée

Indications

Lorsqu'il y a une indication d'assistance nutritionnelle, la NE doit toujours être préférée à la NP dès lors que le tube digestif est fonctionnel. La NP ne doit être utilisée que si la NE est contre-indiquée, mal tolérée, insuffisante ou inefficace. Si le nombre absolu des enfants en NE prolongés pour pathologie digestive reste globalement stable, leur proportion diminue parallèlement à l'augmentation globale des patients en NE, avec l'émergence de nouvelles indications. Les principales indications sont les suivantes.

Pathologies digestives avec réduction des capacités de digestion ou d'absorption intestinale

La NE permet d'optimiser l'absorption des nutriments en cas de réduction anatomique ou fonctionnelle des capacités de digestion ou d'absorption intestinales.

Syndrome de grêle court

Dans le syndrome de grêle court, la NE est utilisée pendant la phase d'adaptation intestinale (car augmente le temps de contact entre les nutriments et la muqueuse intestinale), en complément de la NP, pour en accélérer le sevrage, chez des enfants dont l'alimentation orale reste insuffisante malgré de bonnes capacités d'absorption [27.7]. Les mélanges semi-élémentaires, sont bien adaptés à cette phase d'adaptation intestinale.

Mucoviscidose

Dans la mucoviscidose, la NE est souvent proposée pour prévenir ou corriger la dénutrition qui est une complication fréquente, en particulier lorsque l'atteinte pulmonaire est sévère (transplantation pulmonaire) [27.8]. La supériorité des mélanges semi-élémentaires n'est pas établie. Cependant en cas d'administration nocturne continue d'un mélange polymérique, se pose en pratique le problème de la prise des extraits pancréatiques qui se fait souvent en début et fin de NE.

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la NE est un traitement de première intention en permettant une « mise

au repos » partielle, motrice et sécrétoire, du tube digestif, et en modifiant le microbiote intestinal. La NE permet de réduire l'utilisation des corticoïdes, en particulier dans la maladie de Crohn. Elle est proposée en première intention en traitement d'attaque dans les formes avec retentissement staturopondéral. Les produits utilisés sont polymériques le plus souvent enrichis en TGF- β [27.9].

Anomalies du temps oro-œsophagien

L'alimentation orale peut être rendue impossible ou insuffisante :

- par atteinte fonctionnelle de la déglutition (encéphalopathies, maladies neuromusculaires, dysfonctionnements du tronc cérébral) ;
- en raison d'un obstacle organique (sténoses caustiques ou peptiques, compressions tumorales, malformation congénitale de l'œsophage) ;
- par atteinte temporaire de la muqueuse (mucites, œsophagites mycotiques...), ou de façon chronique comme dans l'épidermolyse bulleuse (la NE par gastrostomie a transformé depuis 10 ans le pronostic nutritionnel de la maladie) [27.10] ;
- par l'immaturité de la succion-déglutition chez le nouveau-né prématuré ou hypotrophie ;
- c'est dans les pathologies neuromusculaires que la NE s'est le plus développé au cours des dernières années, pour prévenir ou corriger la dénutrition (conséquence des difficultés alimentaires), ou pour prévenir les complications liées aux troubles de la déglutition (pneumopathies d'inhalation) [27.11]. L'effet de la NE sur la croissance et la qualité de vie des patients et de leurs familles est largement démontré, avec surtout la réduction du temps consacré à l'alimentation et la diminution des complications respiratoires [27.12]. Plusieurs problèmes spécifiques peuvent se poser : trouver l'apport calorique adéquat, car leur dépense énergétique est souvent réduite avec le risque d'apparition d'un surpoids [27.13], mais alors risque aussi de carence en micronutriments si l'apport nutritionnel est limité [27.14]. Ainsi des produits de nutrition dédiés « hypocaloriques » mais contenant leurs besoins en micronutriments et vitamines ont été mis au point.

Affections extradigestives responsables d'une augmentation des besoins énergétiques et azotés et/ou d'une anorexie

Toutes les affections responsables d'une dénutrition qui menace la croissance et majore la morbidité et la mortalité liées à une maladie chronique sont des indications de la NE.

Les cardiopathies cyanogènes, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance cardiaque congestive sont des facteurs de risque démontrés de survenue de dénutrition chez l'enfant [27.15]. Lorsque les mesures diététiques d'enrichissements sont insuffisantes, la NE est indiquée soit par sonde nasogastrique, soit par gastrostomie.

Le développement de la transplantation rénale a réduit les indications de NE dans l'insuffisance rénale chronique, en revanche, elle reste largement utilisée dans les situations d'attente de greffe hépatique notamment dans l'atrésie des voies biliaires (utilisation de produits semi-élémentaires) [27.16].

En oncohématologie pédiatrique, l'usage de la NP disparaît au profit de la NE qui est mise en place en cas de dénutrition avérée lors du diagnostic et/ou du traitement ou dans les situations à haut risque de dénutrition. Le risque nutritionnel est lié au type de tumeur en cause (tumeurs solides et avancées notamment les sarcomes d'Ewing, neuroblastomes métastatiques, gliomes diencéphaliques et certains lymphomes non hodgkiniens), ou au traitement : chimiothérapie intensive et/ou rapprochée, greffe de moelle ou de cellules souches. La mise en place de la sonde nasogastrique est possible sans craindre l'intolérance digestive dans ce contexte de chimiothérapie. La gastrostomie est possible, à condition de la créer en dehors de la période d'aplasie. Ainsi, dans une étude portant sur 45 patients recevant une allogreffe de cellules souches après un conditionnement myélosupprimeur, le groupe bénéficiant d'une NE développait moins de réactions aiguës sévères du greffon contre l'hôte et avait une moindre mortalité par infection que le groupe recevant une NP [27.17].

En situation plus aiguë, chez les patients ayant une bronchiolite aiguë, l'augmentation des besoins énergétiques rend la nutrition

artificielle indispensable. La NE est possible [27.18]. Lorsque l'alimentation par voie gastrique comporte un risque élevé de reflux gastro-œsophagien et d'inhalation, la NE peut être administrée en duodénal, éventuellement en association avec une aspiration gastrique simultanée.

Troubles du comportement alimentaire

Elle permet de conserver une croissance régulière à une période cruciale pour le développement de l'enfant.

Beaucoup d'enfants chez lesquels l'alimentation orale a été impossible ou difficile pendant les premières semaines de vie et ayant souvent subi simultanément des agressions de la sphère orofaciale (intubation, aspiration, sonde naso ou orogastrique) développent des troubles du comportement alimentaire (anorexie post-traumatique), parfois sévères et prolongés nécessitant le recours à la NE.

En cas d'anorexie mentale, la NE est indiquée lorsqu'il existe une dénutrition sévère (si l'indice de masse corporelle est inférieur à 11 ou compris entre 11 et 13 en association à d'autres critères de gravité comme les œdèmes ou une consommation alimentaire très faible). La NE doit dans ces cas être débutée très progressivement pour éviter le syndrome de renutrition inappropriée. Les objectifs pondéraux sont définis par le psychiatre et le pédiatre.

Maladies métaboliques

La NE permet de prévenir l'hypoglycémie associée au jeûne nocturne et d'assurer un meilleur équilibre métabolique (apports parfaitement contrôlés en énergie et en acides aminés).

L'administration est le plus souvent nocturne mais peut être continue dans certaines formes sévères. Ses indications sont reconues dans les glycoséoses, aminoacidopathies, cytopathies mitochondriales. Elle est parfois nécessaire de façon plus prolongée lorsqu'il y a refus ou insuffisance de prise des nutriments spécifiques (mélanges d'acides aminés), du fait de leur mauvais goût [27.19]. La gastrostomie est tout à fait réalisable chez ces patients.

Mise en route d'une nutrition entérale à domicile

La NE peut être, après une période d'adaptation à l'hôpital, poursuivie au domicile, si l'enfant est en situation stable, sa sonde fonctionnelle, la NE bien tolérée et les besoins estimés atteints, ou bien déterminés [27.20]. En France, les nouvelles dispositions réglementaires ont largement contribué à son développement avec une meilleure organisation de cette activité (elle est définie par l'arrêté du 9 novembre 2009 – JO 17 novembre 2009 – et l'arrêté du 19 février 2010 – JO 24 février 2010 –).

Il faut bien évaluer des difficultés matérielles potentielles générées par la nutrition entérale à domicile (NED).

Formation de l'enfant et de sa famille

L'éducation thérapeutique du patient et de ses parents (assurée en milieu hospitalier par les infirmières, les diététiciennes et les médecins) vise à leur faire acquérir des compétences d'autosoins et à mobiliser ou acquérir des compétences d'adaptation. Elle débute après le bilan éducatif partagé. Ceci a pour but de les aider à comprendre la maladie et le traitement : acquisition de notions élémentaires d'anatomie (par où passe la sonde ?) découverte du matériel (sondes, pompe) et des produits, apprentissage des règles d'hygiène (lavage des mains) et des étapes successives du branchement et du débranchement. Enfin, la conduite à tenir face à certains problèmes techniques (arrêt de la pompe) ou aux complications de la NE ou des appareillages (SNG, gastrostomie...) doit être expliquée et maîtrisée. Les soins locaux et l'entretien de l'appareillage doivent aussi être acquis. Un livret d'information avec la liste des étapes successives des manipulations est utile pour les familles et doit être remis au moment du départ au domicile. L'autonomie de la famille doit être évaluée avant la sortie de l'hôpital. La durée moyenne de cette formation est de moins de 1 semaine.

Au domicile

Le médecin hospitalier assure le suivi du patient (consultations, adaptation du mélange nutritif en fonction de l'évolution de la situation

clinique). Les prestataires de service ont un rôle capital. Ils assurent la livraison à domicile des matériels nécessaires (mélanges nutritifs industriels, consommables, pompe) ; l'assistance technique 24 h/24 et 7 j/7 ; la récupération des déchets ; la gestion du dossier administratif avec les caisses d'assurance maladie ; l'interface par une diététicienne coordinatrice entre l'établissement de soins et le patient. La diététicienne assure la visite d'installation le jour du retour, la formation en complément de la formation hospitalière, un appel téléphonique dans les 48-72 heures suivant la sortie, la visite de fin de prestation à J14 et la visite de suivi à domicile ensuite, à 6 semaines et tous les 3 mois. Elle rédige un compte-rendu de visite sur l'efficacité et la tolérance de la NE qu'elle communique aux prescripteurs et vérifie le bon usage des mélanges nutritifs et du respect de la prescription.

Conclusion

Le développement de la NE a permis ces dernières années d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des enfants ayant une maladie chronique. C'est une technique bien tolérée, de plus en plus utilisée. Les complications graves sont rares. Les données épidémiologiques manquent en France, notamment sur le nombre d'enfants pris en charge à domicile et sur leur qualité de vie au long cours. Il est indispensable de respecter des règles simples de bonnes pratiques afin d'éviter les accidents et d'assurer une bonne tolérance. La NE à domicile est adaptative, non seulement pour les apports nutritionnels, mais également dans sa réalisation pratique (horaires, mode d'administration...). Un des buts de cette thérapeutique de suppléance est d'améliorer le plus souvent possible la qualité de vie des patients.

Références

- [27.1] Gottrand F, Sullivan PB. Gastrostomy tube feeding: when to start, what to feed and how to stop. *Eur J Clin Nutr* 2010 ; 64 : S17-S21.
- [27.2] Seguy D, Guimber D. Nutrition entérale : transition enfant/adulte. *Arch Pediatr* 2008 (15 Suppl) ; 15 : 10-7.
- [27.3] Guimber D, Bourgois B, Beghin L et al. Effect of multifibre with prebiotic components on bifidobacteria and stool pH in tube-fed children. *Br J Nutr* 2010 ; 104 : 1514-22.

-
-
- [27.4] Sijben JWC, Goedhart AC, Kamphuis P *et al.* Is it prudent to add n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to paediatric enteral tube feeding ? *Clin Nutr* 2011 ; 30 : 273-81.
- [27.5] Hartdorff CM, Kneepkens CM, Stok-Akerboom AM *et al.* Clinical tube weaning supported by hunger provocation in fully-tube-fed children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 60 : 538-43.
- [27.6] Gottrand M, Muyschont L, Couttenier F *et al.* Micronutrient Status of Children Receiving Prolonged Enteral Nutrition. *Ann Nutr Metab* 2013 ; 63 : 152-8.
- [27.7] Peterson J, Kerner JA. New advances in the management of children with intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 2012 ; 36 : (1 Suppl) : 36S-2S.
- [27.8] Bradley GM, Carson KA, Leonard AR *et al.* Nutritional outcomes following gastrostomy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012 ; 47 : 743-8.
- [27.9] Critch J, Day AS, Otley A *et al.* Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 298-305.
- [27.10] Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C *et al.* Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol* 2012 ; 166 : 354-61.
- [27.11] Andrew MJ, Parr JR, Sullivan PB. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 222-9.
- [27.12] Mahant S, Jovcevska V, Cohen E. Decision-making around gastrostomy-feeding in children with neurologic disabilities. *Pediatrics* 2011 ; 127 : 1471-80.
- [27.13] Vernon-Roberts A, Wells J, Grant H *et al.* Gastrostomy feeding in cerebral palsy : enough and no more. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 1099-1105.
- [27.14] Schoendorfer NC, Vitetta L, Sharp N *et al.* Micronutrient, antioxidant, and oxidative stress status in children with cerebral palsy. *J Parenter Enteral Nutr* 2013 ; 37 : 97-101.
- [27.15] Cabrera AG, Prodhan P, Bhutta AT. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin cardiol* 2010 ; 25 : 88-94.
- [27.16] Young S, Kwarta E, Azzam R *et al.* Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013 ; 28 : 317-29.
- [27.17] Azarnoush S, Bruno B, Beghin L *et al.* Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 1191-5.
- [27.18] Kugelman A, Raibin K, Dabbah H *et al.* Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 640-2.
- [27.19] Evans S, Shelton F, Holden C, Daly A, Hopkins V, MacDonald A. Monitoring of home safety issues in children on enteral feeds with inherited metabolic disorders. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 668-72.
- [27.20] Diamanti A, di Ciommo VM, Tendolini A *et al.* Home-enteral nutrition in children: a 14-year multicenter survey. *Eur J Clin Nutr* 2013 ; 67 : 53-7.

Nutrition parentérale

Virginie Colomb, Virginie Duval

Points essentiels

- La nutrition parentérale (NP) est une technique à haut risque qui peut exposer le patient à des complications graves, en particulier métaboliques et infectieuses.
- L'indication de la NP doit être rigoureusement posée, et les procédures de prescription et de surveillance doivent être bien définies.
- Tous les programmes de NP de longue durée, et la NP à domicile, doivent être coordonnés par des équipes expertes afin d'en limiter les complications et d'optimiser leur prise en charge.

La nutrition parentérale (NP) est une technique d'assistance nutritionnelle qui consiste en l'administration intraveineuse d'un mélange composé de macronutriments (glucose, acides aminés, lipides), d'électrolytes, minéraux et de micronutriments (vitamines, oligoéléments), dont la formulation est étudiée pour couvrir, selon les cas, tout ou partie des besoins nutritionnels du patient. La NP est une technique à haut risque qui peut exposer le patient à des complications graves, en particulier métaboliques et infectieuses. Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'indication de la NP doit être rigoureusement posée, et les procédures de prescription et de surveillance doivent être bien définies.

Indications

La NP est indiquée pour des enfants hospitalisés dont l'alimentation par voie digestive est mal tolérée, voire dangereuse (ex. : risque d'aggravation de l'état respiratoire et/ou hémodynamique), ou encore chez des enfants présentant une insuffisance intestinale [28.1], plus ou moins sévère, définie par l'incapacité partielle ou totale, temporaire ou définitive du tube digestif à couvrir les besoins nutritionnels dans des situations telles que : prématurité, syndrome de grêle court [28.2], chirurgie du tube digestif, diarrhée en rapport avec une pathologie congénitale ou acquise de la muqueuse intestinale, troubles de la motricité digestive, complications des traitements d'une tumeur...

Il est habituel de considérer que la NP ne doit être utilisée que lorsque la voie digestive ne permet pas de couvrir plus de 50 % des besoins nutritionnels pendant au moins 5 jours, mais cette technique est à instaurer avec d'autant plus d'urgence que l'enfant est dénutri [28.3] et/ou qu'il se trouve dans une situation d'agression aiguë ou chronique (infection, inflammation, traumatisme, cancer, tumeur) qui augmente ses besoins nutritionnels.

Aspects techniques

Accès vasculaires

En perfusion intraveineuse périphérique, l'apport énergétique et électrolytique est limité par l'osmolarité maximale tolérable, qui est voisine de 800 mOsm/L, par le débit maximal (variable selon l'âge) et par l'état du réseau veineux. La NP périphérique ne peut

pas couvrir la totalité des besoins nutritionnels, et est limitée à un usage bref (en pratique, 1 semaine au maximum chez l'enfant), et en complément d'une autre forme d'alimentation, orale ou entérale.

Un accès vasculaire dans un système veineux à haut débit est indispensable pour toute NP exclusive et/ou prolongée. Le dispositif utilisé est le plus souvent un cathéter veineux central (KTC) à embout externe. Le système cave supérieur est le réseau privilégié, le cathéter étant inséré par voie jugulaire ou sous-clavière dans la veine cave supérieure et positionné à l'entrée de l'oreillette droite. Pour une NP de courte durée (jusqu'à 1 mois), les KTC à une ou deux voies, tunnélisés ou non (réalisation d'un trajet sous-cutané permettant de dissocier l'orifice cutané du cathéter et son point de pénétration vasculaire), et en général sans manchon, sont utilisés. Les micro-KTC dits « de Jonathan » sont réservés aux nouveau-nés mais des KTC insérés par voie périphérique (PIC-lines) peuvent être mis en place chez les plus grands enfants [28.4]. Pour une NP de longue durée, on utilise de préférence des KTC en silicone tunnélisés dits de Broviac®, c'est-à-dire pourvus d'un manchon de fixation ayant la propriété de générer l'adhérence du cathéter aux tissus sous-cutanés. Ces KTC peuvent être posés par voie chirurgicale ou percutanée, en recherchant la technique permettant de préserver au mieux la perméabilité de la veine cathétérisée, dans une optique d'épargne du capital vasculaire, en particulier chez des enfants dépendant d'une NP prolongée. Les chambres implantables (ou Port-a-cath®) sont peu adaptées à la NP prolongée et quotidienne chez l'enfant (abord cutané parfois difficile, risque accru d'obstruction, et traitement difficile en cas d'infection, nécessitant trop souvent leur ablation), mais peuvent être utilisées pour un support nutritionnel de courte durée et/ou intermittent, ce qui est souvent le cas en hématocancérologie. Les fistules artérioveineuses peuvent être indiquées pour la NP de très longue durée et à domicile.

Régulateurs de débit

L'utilisation d'un régulateur de débit ou « pompe » adapté à la NP est indispensable chez l'enfant. La NP « à la maïtrissette » est formellement proscrite, compte tenu du risque de complications métaboliques graves que représenterait la perfusion trop rapide ou en « débit libre » d'un mélange nutritif. Les

pompes utilisées pour la NP doivent être pourvues de sécurités et d'alarmes (fin de perfusion, bulle d'air, etc.). Pour la NP prolongée et à domicile, la préférence doit aller à des pompes miniaturisées et portables.

Règles de prescription d'un mélange nutritif parentéral

La prescription d'un mélange de NP répond à des règles précises concernant non seulement les apports des macro et micronutriments en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, mais aussi l'équilibre entre les nutriments, ou le débit horaire maximal de perfusion. Des recommandations d'experts sous l'égide des sociétés savantes ESPEN (*European society for clinical nutrition and metabolism*) et ESPGHAN (*European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*) ont été publiées en 2005 [28.5].

Estimation des besoins énergétiques

Pour prescrire les apports énergétiques, il faut prendre en compte les besoins du patient, et les apports de l'éventuelle alimentation orale/entérale en estimant les capacités d'absorption intestinale. Il n'existe pas de recommandations applicables à chaque situation pathologique. Chez l'enfant malade, les dépenses énergétiques et protéiques en rapport avec l'agression (fièvre, infection, augmentation du travail respiratoire...) augmentent ces besoins dans des proportions parfois majeures, ce qui expose ces patients à un risque accru de dénutrition lorsque les apports nutritionnels ne sont pas adéquats [28.6, 28.7]. Il est utile de se référer aux apports nutritionnels conseillés (ANC) par catégorie d'âge ou de poids dans la population générale.

Répartition par type de nutriment

Apport énergétique

Les besoins énergétiques (non protéiques) sont couverts au moyen de deux macronutriments : le glucose (4 kcal/g) et les lipides (9 à 10 kcal/g). Les lipides sont perfusés sous forme d'émulsions de triglycérides. Chez l'enfant, le glucose doit représenter entre 70 % et

85 % de l'apport énergétique non protéique. Les lipides doivent donc représenter 15 % à 30 % de l'apport énergétique non protéique (tab. 28.1). Par exemple, un apport énergétique de 1 000 kcal, chez un nourrisson de 10 kg, peut être réalisé par 200 g de glucose, soit 800 kcal (80 %) et 22 g de lipides, soit environ 200 kcal (20 %).

Un déficit calorique est délétère (risque de dénutrition), mais un excès d'apport glucidique et/ou lipidique est également dangereux à court terme (hyperglycémie, accidents de surcharge lipidique) et à plus long terme (risque de complications hépatiques, syndrome métabolique et surcharge du système réticuloendothélial).

Apport azoté

L'apport azoté en NP est fourni par les acides aminés (AA). Par convention, en NP, les AA ne sont pas pris en compte dans le calcul de l'apport énergétique. Les apports en AA (azote) moyens chez l'enfant sont donnés

dans le **tableau 28.2**. Le rapport à respecter chez l'enfant entre énergie et azote (ou rapport calorico-azoté) est de 200 à 250 kcal/g d'azote (environ 30 kcal/g d'AA), alors qu'il est de 150 kcal/g d'azote chez l'adulte (1 g d'azote pour 6,5 g d'AA environ selon le mélange d'AA utilisé).

Apports en eau, électrolytes et minéraux

Les apports moyens en fonction de l'âge du patient qui figurent dans le **tableau 28.3** correspondent aux besoins de base et sont donnés à titre indicatif. Ils doivent être adaptés en fonction de la pathologie. Par exemple, des pertes sodées importantes en rapport avec une entérostomie ou une diarrhée nécessitent une compensation qui peut atteindre 120 à 140 mmol/L de pertes digestives (jéjunostomie, iléostomie, drain biliaire, diarrhée grave...). Un apport très important en NaCl peut faire baisser la réserve alcaline. Dans ce cas, une partie de l'apport sodé

Tableau 28.1 Apports glucidolipidiques chez l'enfant en fonction de l'âge.

Apports maximaux	Nourrisson	Enfant	Adolescent
Glucose (g/kg/j)	20-24	10-15	5-7
Débit horaire de glucose (g/kg/h)	1,3-1,4	1,0-1,2	0,5-0,7
Lipides (g/kg/j)	2-3	2-3	2-3
Débit horaire de lipides (g/kg/h)	0,25	0,25	0,25

Tableau 28.2 Apports azotés chez l'enfant en fonction de l'âge.

Apports	Nourrisson	Enfant	Adolescent
Azote (mg/kg/j)	400	350-400	350-400
AA (g/kg/j)	2-3	1-3	1-2

Tableau 28.3 Apports en électrolytes et minéraux chez l'enfant en fonction de l'âge.

Apports (mmol/kg/j)	Nourrisson	Enfant
Na	2-3	1-2
K	2-3	1-2
Ca	0,5 à 1	0,3 à 0,5
P	0,7 à 2	0,5 à 0,8
Mg	0,1 à 0,3	0,1 à 0,3

peut être apportée sous forme de lactate de sodium. Attention au bicarbonate de sodium qui risque d'entraîner une précipitation au sein des solutés contenant du calcium : il est donc à proscrire, que ce soit dans le mélange de NP ou en Y sur la ligne de NP.

Apports en vitamines et oligoéléments

Apports obligatoires

L'apport de vitamines et oligoéléments est obligatoire pour toute NP exclusive. Les jeunes enfants ainsi que les patients dénutris, en raison de la pauvreté de leurs réserves, sont exposés à des carences en micronutriments qui peuvent survenir après seulement quelques semaines en cas d'apport insuffisant, en particulier pour les vitamines du groupe B [28.8]. Ces micronutriments sont apportés sous forme de mélanges pédiatriques prêts à l'emploi. Les volumes administrés sont à adapter en fonction de l'âge de l'enfant.

Cas particuliers

■ Vitamine E

Les besoins en vitamine E sont couverts par les mélanges vitaminiques *ad hoc*, mais la peroxydation lipidique *in vitro* (qui concerne surtout les acides gras poly-insaturés à longues chaînes) peut être réduite par l'adjonction de vitamine E à titre antioxydant dans le flacon ou la seringue d'émulsion lipidique. Il est conseillé d'ajouter 0,6 mg (ou 0,6 UI) de vitamine E ou α -tocophérol pour 1 g de triglycérides à chaînes longues.

■ Vitamine K

Certains mélanges vitaminiques ne contiennent pas de vitamine K. Celle-ci doit alors être apportée séparément par voie IV (ou *per os* si la voie orale est possible), surtout si la NP est totale et prolongée, à raison de 5 à 10 mg par semaine, à adapter à l'âge et aux besoins spécifiques (syndrome hémorragique, antibiothérapie...) en surveillant les facteurs d'hémostase vitamine K-dépendants.

■ Zinc

Les besoins en zinc sont particulièrement élevés chez les enfants qui présentent des pertes digestives (diarrhée, entérosomie) ou cutanées (brûlures, desquamation) chroniques. Il faut, en plus du soluté

d'oligoéléments qui fournit les apports de base, rajouter du zinc dans le mélange de NP (à titre indicatif : 3 à 10 mg/j).

Prescription et surveillance de la NP chez l'enfant très dénutri

Au cours de la renutrition par voie parentérale d'un enfant très dénutri, les apports protéinoénergétiques et hydroélectrolytiques doivent être augmentés très progressivement, d'autant plus que la malnutrition initiale est sévère. Le pronostic vital peut être rapidement mis en jeu par l'apparition d'un « syndrome de renutrition inappropriée » avec en particulier les risques de rétention hydrosodée, d'hyperglycémie, d'hypokaliémie et/ou d'hypophosphatémie [28.9]. La renutrition à proprement parler ne doit débuter qu'après correction des désordres hydroélectrolytiques éventuels et stabilisation de l'état hémodynamique. Tout en surveillant la glycémie et la glycosurie, il ne faut pas dépasser pour le glucose 10 g/kg/j au cours des premiers jours et ne pas augmenter, chaque jour, de plus de 1 à 2 g/kg/j. Les lipides sont introduits, sauf contre-indication spécifique, dès la première semaine pour couvrir au moins les besoins en acides gras essentiels, et en respectant la proportion de 15 à 20 % de l'apport énergétique non protéique, ce qui nécessite de commencer à faible dose (0,25 à 0,5 g/kg/j) et d'augmenter de 0,5 g/kg/j au maximum. Les apports en acides aminés sont augmentés au prorata, en respectant le rapport calorico-azoté de 200 kcal/g d'azote (ou environ 30 kcal/g d'AA). Les apports en micronutriments doivent être débutés dès le premier jour de NP et éventuellement adaptés à la situation clinique et/ou aux dosages plasmatiques. Les apports hydroélectrolytiques doivent être rigoureusement calculés en prenant en compte les apports représentés par tous les solutés administrés par voie veineuse (antibiotiques, produits sanguins, etc.). Les apports sodés doivent être limités initialement à 0,5-1 mmol/kg/j toutes sources d'apport comprises, l'apport hydrique doit être réduit, l'apport en potassium et en phosphore majoré (en l'absence d'insuffisance rénale). Le poids (enfant déshabillé, conditions de pesée standardisées, balance fiable), la diurèse, la glycémie, la glycosurie et les ionogrammes sanguins (avec calcémie,

phosphorémie, magnésémie) et urinaires (sodium, potassium) sont des éléments de surveillance indispensables qui doivent être exigés au quotidien au moins pendant la première semaine de renutrition. En cas de prise de poids trop rapide (à estimer selon l'âge et la situation clinique), d'apparition d'œdèmes, de surcharge pulmonaire ou cardiaque, les apports hydrosodés doivent être réduits, une perfusion d'albumine et de furosémide peut être nécessaire.

Prescription, fabrication et administration d'un mélange de NP

Choix du mélange adapté à l'enfant

La NP est une technique à hauts risques à chaque étape : prescription, fabrication du mélange, et administration au patient. La prescription de la NP chez l'enfant exige une compétence spécifique du médecin. S'agissant d'une NP exclusive et/ou prolongée, une réelle expertise dans le domaine de la nutrition et de la NP en particulier est indispensable [28.10]. La fabrication « artisanale » des mélanges par les infirmières dans les unités de soins comporte des risques majeurs de contamination bactérienne, d'erreurs, et d'incompatibilité galénique entre les composants du mélange (risque de précipitation et/ou d'inactivation de certains composants).

La réalisation de mélanges nutritifs injectables et/ou la complémentation de mélanges déjà fabriqués exige de travailler sous une hotte à flux d'air laminaire ou en isolateur (« salle blanche »), avec des appareils régulièrement entretenus et contrôlés, et en respectant les protocoles de travail en atmosphère stérile. Il faut donc, chaque fois que possible, demander la fabrication du mélange par la pharmacie hospitalière (PUI) qui peut, le cas échéant, sous-traiter cette fabrication auprès d'un établissement pharmaceutique spécialisé. Lorsque les conditions de sécurité évoquées ci-dessus ne sont pas réunies (prescripteur compétent et fabrication en PUI), l'utilisation d'un mélange standard est bien souvent préférable. Les mélanges industriels de NP destinés aux adultes (même si ces produits ont parfois une « AMM » pour l'enfant), sont qualitativement inadaptés pour l'enfant, et leur utilisation exclusive et/ou

prolongée comporte un risque de complications métaboliques graves (en particulier excès de lipides en proportion de l'énergie totale, et apport électrolytique et phosphocalcique insuffisant). Il existe aujourd'hui plusieurs gammes de mélanges standards spécifiquement destinés à l'enfant, aux différents âges pédiatriques [28.11, 28.12]. Ces mélanges, présentés en flacons ou en poches bi ou tricompartimentées, ne contiennent pas de vitamines et, selon la gamme utilisée, peuvent ne pas contenir d'oligoéléments.

Règles de compatibilité

L'adjonction de médicaments ou d'électrolytes dans un mélange préalablement validé par le pharmacien est dangereuse, par le risque d'incompatibilité entre nutriments dans certaines proportions (calcium, phosphates, bicarbonates en particulier), ou entre nutriments et médicaments. Les risques sont la précipitation des composants entre eux (embols, obstruction du cathéter), et/ou l'inactivation d'un médicament. Pour la même raison, certains électrolytes (calcium, phosphates, bicarbonates) et la plupart des médicaments ne doivent en aucun cas être perfusés en dérivation sur la tubulure de la NP. Dans une classe de médicaments, certains sont compatibles avec la NP, d'autres non ; par exemple le céfotaxime peut être administré en Y sur la NP, mais la ceftriaxone entraîne des précipités qui peuvent provoquer l'obstruction du cathéter ou générer des embols intravasculaires avec un risque vital. Il n'existe pas de liste exhaustive des médicaments « compatibles » ou « incompatibles » avec la NP. Sauf avis formel d'un pharmacien ou d'un médecin compétent dans le domaine, il faut alors recourir à des perfusions séparées.

Intérêt des filtres

Les filtres 0,22 μ ont théoriquement un rôle antibactérien s'ils sont interposés sur un mélange de NP binaire (c'est-à-dire sans lipides), car les émulsions lipidiques ne passent pas ces filtres. Dans le contexte de la réanimation, compte tenu de la multiplicité des médicaments ou des produits sanguins administrés en aval du filtre, leur intérêt est très limité. Les filtres 1,2 μ (qui laissent passer les lipides) n'ont pas de rôle antibactérien, mais sont recommandés en revanche pour leur fonction antiparticulaire (microprécipités

d'électrolytes ou de médicaments, macroparticules lipidiques, bulles d'air...), en particulier chez les patients en NP de longue durée (plus de 1 mois) [28.5].

Modalités de perfusion

La NP est toujours débutée en continu sur 24 h en situation aiguë, ce qui permet d'optimiser la tolérance au glucose par la réduction du débit horaire, et d'assurer un apport hydroélectrolytique régulier. Lorsque la NP doit être poursuivie au-delà de 2 à 3 semaines, et dès que l'état clinique le permet, il est préférable de l'administrer sur un mode cyclique, idéalement nocturne, sur 10 à 12 h/24. Ce rythme de perfusion présente des avantages métaboliques par rapport à la perfusion continue, en particulier en rétablissant une sécrétion alternée d'insuline et des hormones de la contre-régulation. L'adaptation métabolique à la perfusion cyclique se fait par la réduction progressive de la durée de perfusion, et est d'autant mieux tolérée que l'enfant est capable de s'alimenter et de s'hydrater par voie orale ou entérale pendant la période de non-perfusion. Pendant la période sans NP, le cathéter peut être fermé lorsque l'état du patient le permet, ou maintenu perméable par un débit minimum « garde-veine » de glucosé 5 % ou de sérum physiologique. À défaut, la perfusion peut n'être arrêtée que 4, 6 ou 8 h/j, selon la tolérance. L'arrêt et la reprise de la perfusion doivent toujours chez l'enfant se faire progressivement « par paliers » pour prévenir hypoglycémie (à l'arrêt de la NP) et hyperglycémie (au rebranchement de la NP), liées à l'adaptation différée de l'insulinosécrétion en cas d'arrêt et de reprise brutaux. Il faut tenir compte de la cyclisation pour définir l'apport maximal en glucose et lipides tolérable (calcul du débit horaire). Si on veut augmenter ou réduire le débit de perfusion avec deux paliers de 30 minutes dans chaque sens, le débit horaire maximal dit « de plateau » s'applique au temps total de perfusion moins 2 heures (4 paliers de 30 minutes), et se calcule par le rapport :

Volume à perfuser divisé par (temps total de perfusion – 1,25).

Le débit des paliers se calcule en divisant respectivement par 2 et par 4 le débit au plateau.

Exemple d'une NP cyclique nocturne par la perfusion de 1 000 mL en 12 heures :

- débit au plateau =
 $1\,000 : 10,75 = 93 \text{ mL/h}$,
sur 10 h apportant 930 mL ;
- débit des paliers intermédiaires =
 $93 : 2 = 46 \text{ mL/h}$, soit 2 paliers de
30 minutes apportant 23 mL chacun ;
- débit des paliers extrêmes =
 $46 : 2 = 23 \text{ mL/h}$, soit 2 paliers de
30 minutes apportant 11,5 mL chacun.
Vérification du volume total à perfuser :
 $930 + 46 + 23 = 999 \text{ mL}$.

Complications

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la NP au cours des 20 dernières années, la NP reste une technique à haut risque, particulièrement lorsqu'elle se prolonge en dehors des unités spécialisées.

Complications liées au KTC

Infection

Conduite à tenir devant une hyperthermie

Toute hyperthermie chez un patient porteur d'un KTC doit être considérée comme une infection venant du KTC jusqu'à preuve du contraire. Le bilan doit comporter au minimum une hémoculture au KTC si le reflux est possible (une hémoculture sur chaque voie pour un KTC double voie) et une hémoculture en périphérie (avant de débuter une antibiothérapie). La comparaison des hémocultures KTC/périphérie n'est valable que si la même quantité de sang a été déposée sur chaque flacon, simultanément. L'antibiothérapie probabiliste (débutée avant le résultat des hémocultures) doit viser au minimum le staphylocoque, plus éventuellement d'autres germes en fonction du contexte clinique (en ciblant les bacilles gram négatif, les entérocoques, les anaérobies...). Compte tenu de la fréquence des résistances de *Staphylococcus epidermidis* à la méthicilline, il est contre-indiqué d'employer cet antibiotique en première intention. L'antibiothérapie de première ligne doit donc comporter au moins un glycopeptide, si possible la vancomycine, en association ou non avec un ou plusieurs autres antibiotiques selon le contexte clinique (mauvaise hémodynamique, immunodéprimé, foyer infectieux connu, etc.). La conservation du KTC doit toujours être discutée. L'attitude conservatrice est justifiée si le KTC est indispensable au

traitement et en particulier s'il s'agit d'un KTC de NP de longue durée avec manchon chez un patient au capital vasculaire précaire. Cependant, le retrait du KTC est recommandé dans les situations suivantes : infection mal contrôlée menaçant l'hémodynamique, infection de trajet associée, infection à levures (*Candida albicans*), staphylocoque doré, pyocyanique, *Acinetobacter*. La durée de l'antibiothérapie est fonction du germe en cause et du contexte clinique. L'efficacité du traitement doit être vérifiée régulièrement pendant le traitement et après l'arrêt du traitement, par des hémocultures.

Contamination du KTC

Lorsque les hémocultures prélevées au KTC continuent seules à pousser en dehors de tout signe clinique d'infection, la contamination du KTC est certaine. Avant d'envisager son retrait, il est possible de traiter par la technique dite des « verrous », consistant à injecter dans la lumière du KTC une substance (antibiotique ou antiseptique) qui reste en place pendant quelques heures à quelques jours [28.13], le volume étant calculé pour remplir l'« espace mort » sans parvenir jusqu'à la circulation sanguine. Les KTC pédiatriques ont en général un volume interne de 0,2 à 1 mL, mais il faut éventuellement prendre en compte le volume de la tubulure d'injection, et les éventuelles modifications subies par le KTC dans le sens du raccourcissement ou de l'allongement (kit de réparation). En cas de doute, le volume interne du KTC se mesure facilement en rinçant généreusement celui-ci avec du sérum salé (par exemple 5 mL), puis en réaspirant : le volume de sérum présent dans la seringue lorsque le sang affleure à l'extrémité du KTC est égal au volume interne de celui-ci.

Infection de trajet

Toute rougeur anormale, *a fortiori* œdème, douleur, écoulement « louche » ou purulent à l'orifice d'émergence du KTC doivent faire évoquer une infection, qu'il y ait ou non hyperthermie. L'aspect typique d'une infection de trajet ou « tunnellite » est un œdème avec érythème plus ou moins douloureux à la pression, remontant plus ou moins haut depuis l'orifice cutané. L'évolution peut se faire vers un véritable abcès. Tout écoulement suspect doit être prélevé (écouvillon). Les soins locaux par antiseptiques (polyvidone iodée, chlorhexidine...) doivent être intensifiés et une antibiothérapie probabiliste peut

être débutée (vancomycine) en attendant les résultats bactériologiques. L'application locale d'un antibiotique en monothérapie est à utiliser avec précaution compte tenu des risques de sélection bactérienne. En cas d'infection générale liée au KTC au même germe, l'ablation du KTC est la règle. Le changement de KTC sur guide est formellement proscrit.

Obstruction

Les signes d'obstruction du KTC (résistance ou impossibilité à l'injection, ou *a minima*, absence de reflux) doivent d'abord faire évoquer et rechercher une malposition du KTC (*voir infra*). L'obstruction vraie du KTC peut être due à des dépôts sanguins fibrino-cruoriques ou à des précipités (électrolytes, médicaments). Il ne faut jamais injecter brutalement sous forte pression (risque de rupture du KTC), mais tenter l'injection prudente de sérum physiologique. Si ces manœuvres ne permettent pas d'injecter normalement, il faut tenter la mise en place d'un verrou d'une substance thrombolytique de type urokinase. Le volume à injecter doit être aussi proche que possible du volume interne du KTC et le verrou doit être laissé en place plusieurs heures, puis réaspiré avant de tenter d'utiliser le KTC de nouveau. Toute difficulté rebelle à l'injection ou au reflux sur le KTC doit faire rechercher une thrombose veineuse.

Déplacement/malposition du KTC

La malposition du KTC peut se traduire par la résistance à l'injection et/ou l'absence de reflux de sang au KTC. Il peut aussi se manifester par un œdème douloureux des parties molles sur le trajet du KTC, traduisant la diffusion du mélange nutritif en sous-cutané. Un contrôle radiologique, avec opacification du KTC au moindre doute (systématique si le KTC n'est pas radio-opaque) est indispensable.

Fissuration

La fissuration, ou la rupture du KTC dans son trajet sous-cutané, peuvent également se traduire par un œdème douloureux des parties molles sur le trajet du KTC, traduisant la diffusion du mélange nutritif en sous-cutané. Un contrôle radiologique avec opacification systématique est indispensable. Dans la portion visible, extracutanée, du KTC, la rupture ou la fissuration se traduisent par un écoulement du perfusé, plus ou moins vite identifié selon le débit de la perfusion. Les KTC de NP de longue durée à manchon de

type Broviac® sont réparables par des dispositifs ou « kits » de réparation stériles prêts à l'emploi, de taille et marque adaptées à celles du KTC en place (3 French à 5 French soit environ 0,3 à 1 mm de diamètre interne). En cas de rupture externe d'un KTC de ce type, un clamp doit être mis en place en amont de la zone de rupture, et une réparation rapidement tentée. Des conseils peuvent être pris en ce sens auprès d'un service spécialisé en gastroentérologie et nutrition pédiatrique. Le changement du KTC n'est réalisé qu'en ultime recours dans le but de préserver le capital vasculaire.

Prévention des complications infectieuses et mécaniques liées aux KTC

La plupart des complications infectieuses et mécaniques liées aux KTC sont en rapport avec des manipulations inappropriées et peuvent être prévenues (tab. 28.4) par l'élaboration et le respect de protocoles dans les unités de soins et à domicile [28.14, 28.15].

La prévention des infections liées aux KTC par des verrous de taurolidine (substance dérivée de la taurine, antiseptique à action antibactérienne et antimycotique, qui prévient l'apparition du biofilm dans la lumière des KTC) semble réduire l'incidence des

infections, chez les enfants en NP de longue durée et à domicile [28.16]. Les résultats de l'utilisation de la taurolidine en prévention primaire et secondaire, à l'hôpital et à domicile, chez des patients immunocompétents et immunodéprimés [28.17] devront cependant être évalués sur le plus long terme.

Complications métaboliques

La plupart des complications métaboliques associées à la NP sont liées à des manipulations inappropriées des apports en eau, électrolytes, macronutriments, ou/et micronutriments, et peuvent donc être évitées par le respect des règles de prescription et de surveillance [28.5] (tab. 28.5).

Complications hépatiques

Facteurs de risques associés à la NP

Les complications hépatobiliaires associées à la NP (lithiase, stéatose, cholestase, fibrose, cirrhose) sont secondaires à la pathologie sous-jacente (insuffisance intestinale) autant qu'aux modalités mêmes de la nutrition [28.18]. Elles sont redoutables car elles peuvent conduire à l'installation d'une fibrose puis d'une cirrhose hépatique. Elles

Tableau 28.4. Prévention des complications liées aux KTC.

Risque	Principes	Surveillance
Infection	Respect des protocoles pour la manipulation du KTC et les conditions de fabrication des mélanges nutritifs Verrous antiseptiques au cas par cas	Aspect de l'orifice cutané du KTC Prise de température quotidienne Hémodynamique Hémocultures dès l'apparition de la fièvre
Déplacement du KTC : épanchement sous-cutané, pleural, péricardique	Qualité de la fixation sous-cutanée (trajet, manchon) et extracutanée du KTC (fils, adhésifs, bande) Contention de l'enfant	Clinique Radiographie du thorax Échographie
Obstruction du KTC	Entretien (rinçage au sérum physiologique) Respect des règles de compatibilité entre nutriments et médicaments	Perméabilité à l'injection Qualité du reflux Alarmes de la pompe (occlusion) Échographie Opacification
Thrombose vasculaire	Prévention des infections Taille du KTC adaptée à la taille du vaisseau Position de l'extrémité du KTC	Clinique Échographie Angiographie

KTC : cathéter central.

Tableau 28.5. Prévention des complications métaboliques de la NP.

Risque métabolique	Prévention	Surveillance
Hyperglycémie Hyperosmolarité Hypoglycémie	Respect des recommandations pour les apports et les débits de perfusion En cas de NP cyclique, paliers lors des (dé)branchements	Glycémie Glycosurie
Excès ou déficit en eau et en sodium	Adaptation des apports à l'âge, aux pertes, à l'état nutritionnel Attention aux apports liés aux médicaments	Poids, œdèmes, diurèse Ionogrammes sanguin et urinaire
Acidose hyperchlorémique	En cas d'apports importants en Na, associer NaCl et lactate de sodium	Ionogrammes sanguin et urinaire
Intolérance aux lipides	Respect des recommandations pour les apports et les débits de perfusion	Bilan hépatique Triglycéridémie Hémostase Numération plaquettaire

concernent surtout les enfants en NP exclusive et/ou de longue durée (plus de 1 mois). Les principaux facteurs de risque patient-dépendants sont : jeûne âge et prématurité (immaturité hépatique), NP exclusive, résection étendue du grêle, obstruction intestinale, pullulation bactérienne intestinale, bactériémies à répétition... Les principaux facteurs de risque NP-dépendants sont : NP continue sur 24 heures, apport calorique excessif, apport azoté excessif. Un apport lipidique excessif en termes d'apport journalier (plus de 2 g/kg/j et/ou plus de 25 % de l'apport énergétique non protéique) ou de débit (plus de 250 mg/kg/h) sur le long cours, ou qualitativement inadapté fait aussi courir le risque d'apparition d'une cholestase qui peut devenir ictérique et évoluer vers la fibrose. On attend aujourd'hui d'une émulsion lipidique (ELI) une moindre toxicité hépatique grâce à une charge réduite en phytostérols, une réduction de l'apport en acides gras polyinsaturés (AGPI), une diminution du risque de surcharge du système réticulo-endothélial et une augmentation de l'apport en substances antioxydantes. L'effet bénéfique au long cours de l'utilisation d'ELI comprenant 50 % de TCL issus du soja et 50 % de TCM sur la cholestase (prévention et/ou traitement) n'a pas été clairement démontré. Il en va de même des émulsions combinant huiles de soja et d'olive, malgré la réduction de leur teneur en AGPIw-6 et leur richesse en vitamine E. En revanche, l'utilisation depuis une dizaine d'années d'ELI à base d'huiles de poisson riches AGPIw-3 semble bénéfique sur la cholestase associée

à la NP, chez l'adulte comme chez l'enfant. L'augmentation des AGPIw-3 pourrait inhiber le métabolisme de l'acide arachidonique et résulter en une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- α , réduisant ainsi la composante inflammatoire de ces complications hépatiques associées à la NP. Des études restent nécessaires pour déterminer la dose optimale d'huile de poisson pour la prévention – si elle est possible – ou le traitement de la cholestase associée à la NP, et dans quelles associations avec d'autres sources de lipides pour une efficacité nutritionnelle optimale et une moindre toxicité à tout âge [28.19].

Prise en charge

La prévention et le traitement de l'hépatopathie passent par la prévention et le traitement de tous les facteurs de risque précédemment cités [28.18, 28.19]. Aucun signe clinique, biologique ou échographique n'est spécifique de la pathologie hépatobiliaire associée à la NP. Ce diagnostic doit donc rester un diagnostic d'élimination, surtout pour un nourrisson chez lequel certaines causes de cholestase congénitale doivent être recherchées rapidement après la naissance. Toute cholestase clinique et/ou biologique doit faire rechercher à l'échographie une lithiase biliaire. En l'absence d'une cause identifiée de cholestase, les modalités d'administration (aspects quantitatif et qualitatif) de l'émulsion lipidique, quelle qu'elle soit, doivent être remises en cause.

Nutrition parentérale prolongée

Chez les enfants en situation d'insuffisance intestinale chronique (IIC), la NP doit être prolongée de quelques mois à plusieurs années, et peut être poursuivie à domicile (NPD). Lorsque l'état clinique de l'enfant et la situation familiale l'autorisent, la NPD permet de rapprocher l'enfant de sa famille et d'optimiser la qualité de vie. Un enfant en situation d'IIC doit être le plus rapidement possible dirigé vers un centre expert. La prescription et le suivi de la NPD sont du ressort exclusif d'un pédiatre spécialisé en gastroentérologie et nutrition pédiatrique exerçant au sein d'un centre expert, disposant des ressources nécessaires pour mener à bien l'éducation thérapeutique (ETP), la logistique de la NPD et le suivi des patients [28.20]. L'ETP des parents, de l'enfant au cas par cas (en particulier s'il est adolescent) et d'infirmiers libéraux est indispensable pour permettre à l'enfant de retourner à domicile dans des conditions de sécurité optimales. Le programme d'ETP initiale dure environ 3 semaines et se déroule dans un centre expert, conduit par un infirmier qualifié. En début de programme, les objectifs éducatifs sont fixés conjointement entre l'infirmier d'ETP et les parents et doivent être régulièrement réajustés. Au terme de ce programme d'éducation, les parents sont capables de prendre en charge tout ou partie des actes relatifs à la NPD : soins stériles biquotidiens de branchement et débranchement de la perfusion de NP (qu'ils réalisent seuls ou avec l'aide d'un infirmier libéral), soins de l'orifice d'émergence du cathéter, gestion de la pompe volumétrique, de ses alarmes et du cathéter central, conduite à tenir en cas de problème médical (hyperthermie) et technique (problème de cathéter, pompe, matériel).

La maladie, la lourdeur des soins et de la prise en charge globale d'un enfant en NPD viennent perturber la vie de l'enfant et de sa famille : il est donc important de les accompagner afin qu'ils puissent retrouver un équilibre de vie satisfaisant.

Conclusion

La NP chez l'enfant est une technique complexe qui exige des compétences multiples pharmaceutiques, médicales et paramédicales afin de prévenir et minimiser les

complications qui peuvent être graves. La rédaction et la diffusion de recommandations et de protocoles par les sociétés savantes, le respect de ces recommandations dans les services de soins, la convergence des enfants en IIC vers les centres experts permettent d'optimiser la prise en charge.

Références

- [28.1] D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 56 : 118-26.
- [28.2] Khalil BA, Ba'ath ME, Aziz A et al. Intestinal rehabilitation and bowel reconstructive surgery: improved outcomes in children with short bowel syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 505-9. Comment *in* : *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 570.
- [28.3] Colomb V. Dénutrition chez l'enfant. *Encyclopédie Médicochirurgicale (EMC). Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2009, 4-002-L35 : 1-6.*
- [28.4] de Carvalho Onofre PS, da Luz Gonçalves Pedreira M et al. Placement of peripherally inserted central catheters in children guided by ultrasound: A prospective randomized, and controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; 13 : e282-7.
- [28.5] Khalil BA, Ba'ath ME, Aziz A et al. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 (Suppl 2) : S1-S87.
- [28.6] Wiskin AE, Davies JH, Wootton SA et al. Energy expenditure, nutrition and growth. *Arch Dis Child* 2011 ; 96 : 567-72.
- [28.7] Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Hankard R, Colomb V, Piloquet H et al. Dépister la dénutrition de l'enfant en pratique courante. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 1110-7.
- [28.8] Greenspon J, Perrone EE, Alaish SM. Shoshin beriberi mimicking central line sepsis in a child with short bowel syndrome. *World J Pediatr* 2010 ; 6 : 366-8.
- [28.9] Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2009 ; 56 : 1201-10.
- [28.10] Agostoni C, Axelson I, Colomb V et al. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : 8-11. Erratum *in* : *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : 267-71.
- [28.11] Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for

parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 210-7.

[28.12] Colomb V, Marlowe ML, Bonnot D *et al.* Practical use of a new three chamber bag for parenteral nutrition in pediatric patients. *e-SPEN Journal* 2012 ; 7 : e93-e99.

[28.13] O'Horo JC, Silva GL, Safdar N. Anti-infective locks for treatment of central line-associated bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011 ; 34 : 415-22.

[28.14] Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R *et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition* 2009 ; 28 : 365-77.

[28.15] Piper HG, Wales PW. Prevention of catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2013 ; 29 : 1-6.

[28.16] Chu HP, Brind J, Tomar R *et al.* Significant reduction in central venous catheter-related

bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with Taurolidine line lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 403-7.

[28.17] Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN *et al.* Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 2012 ; 80 : 304-9.

[28.18] Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006 ; 130 : S70-7.

[28.19] Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010 ; 13 : 321-6.

[28.20] Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P *et al.* Long-term outcome of children on home parenteral nutrition. The 20 year-experience of a single center in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 347-53.

Tumeurs digestives

Daniel Orbach, Sabine Irtan

Points essentiels

→ En dehors des lymphomes, les tumeurs digestives, auxquelles ont été rattachées dans ce chapitre les tumeurs mésentériques et péritonéales, sont rares chez l'enfant. Les tumeurs rétro-péritonéales ou pelviennes, bénignes ou malignes, sont en revanche beaucoup plus fréquentes, qu'elles soient rénales (néphroblastome principalement), extrarénales (neuroblastome) ou ovariennes (tumeur germinale).

→ La découverte d'une masse abdominale doit conduire en premier lieu à la réalisation d'une échographie abdominale, qui permet de préciser l'organe « d'origine » de la prolifération tumorale et de guider la stratégie diagnostique : prolifération mésentérique et intestinale de lymphome, tumeur du pancréas de Frantz ou pancréatoblastome, tumeur desmoplastique péritonéale.

→ Les symptômes de découverte sont parfois trompeurs : syndrome pseudo-appendiculaire (tumeur carcinoïde de l'appendice), hémorragie digestive haute (sarcome de type GIST – tumeur gastro-intestinale stromale primitive) ou basse (tumeur colique bénigne ou maligne).

→ Le pronostic d'un grand nombre de ces tumeurs dépend de la qualité de l'exérèse (GIST, pancréatoblastome, tumeur de Frantz, carcinome digestif...), mettant l'accent sur l'importance d'un bilan d'extension préopératoire très précis et du recours à des chirurgiens

ooo

viscéraux habitués à l'exérèse des tumeurs malignes de l'enfant.

→ La stratégie diagnostique et thérapeutique doit être discutée en équipe multidisciplinaire en amont de toute attitude chirurgicale pour éviter des gestes thérapeutiques délétères pour l'enfant.

→ Les traitements complémentaires sont d'indication discutée et dépendent de la pathologie tumorale et de son extension.

→ Le pronostic est variable, excellent pour les lymphomes, les tumeurs carcinoïdes de l'appendice et les tumeurs de Frantz, plus défavorable pour les carcinomes coliques et les tumeurs desmoplastiques.

La découverte d'une masse abdominale par les parents lors de la toilette de l'enfant ou par le médecin traitant lors d'une consultation doit conduire à demander comme premier examen complémentaire une échographie abdominale qui vise à définir précisément l'organe d'« origine » de la prolifération tumorale, ce qui est parfois difficile en cas de masse très volumineuse et très infiltrante. Certaines tumeurs peuvent s'associer à un tableau d'occlusion intestinale (lymphome principalement), de syndrome pseudo-appendiculaire (tumeur carcinoïde de l'appendice), d'hémorragie digestive haute (tumeur gastro-intestinale stromale primitive ou GIST) ou basse (tumeur colique bénigne ou maligne). En dehors des lymphomes abdominaux facilement suspectés sur l'imagerie, qui sont une réelle urgence médicale, l'évolution relativement lente de la majorité des autres

tumeurs permet souvent de compléter le bilan locorégional par une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie de résonance magnétique (IRM) abdominale, et de discuter la meilleure stratégie diagnostique et thérapeutique en réunion multidisciplinaire, en amont de tout geste, en particulier chirurgical. Ce chapitre a pour objectif de faire le point sur les différentes tumeurs digestives de l'enfant, y compris les tumeurs mésentériques et péritonéales, sans analyser les tumeurs hépatiques qui sont abordées dans un autre ouvrage de la collection.

Tumeurs intestinales

Lymphomes

La découverte d'un lymphome abdominal révélé par des douleurs abdominales, une masse ou une invagination intestinale aiguë (IIA) est relativement fréquente en oncologie pédiatrique. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome non hodgkinien (LNH) qui représente environ 10 % de la totalité des cancers de l'enfant. Les LNH surviennent habituellement chez des enfants sans contexte particulier, en dehors de certains terrains génétiques ou d'immunodéficience relativement rares comme le SIDA, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiscott-Aldrich ou les transplantations d'organes. Les lymphomes abdominaux représentent environ 40 % de la totalité des LNH. L'âge médian de survenue est de 7-8 ans. Il s'agit d'une prolifération hautement maligne de cellules de phénotype B, principalement Burkitt ou parfois à grandes cellules B. Le LNH correspond à une prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes immatures ayant perdu la capacité de se différencier. Cette prolifération peut résulter de la translocation rapprochant un proto-oncogène *c-Myc*, situé sur le chromosome 8, du locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines, situé sur le chromosome 14. Ce réarrangement induit une production excessive de *c-Myc* qui entraîne une prolifération cellulaire continue. Le rôle du virus Epstein-Barr dans l'origine de la transformation maligne est évoqué, même chez l'enfant immunodéficient, car ce virus peut induire une prolifération polyclonale des lymphocytes B. Les études cytogénétiques ont montré que les cellules tumorales des lymphomes de type Burkitt contiennent le plus souvent une des trois translocations caractéristiques t(8;4), t(5;8) ou t(8;22), détectables par les

techniques de cytogénétique (classique ou par hybridation par fluorescence *in situ* – FISH) après cytoponction tumorale. La prolifération tumorale est centrée au niveau de la région iléocæcale, des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques, expliquant le mode de révélation possible par une IIA secondaire à la prolifération ganglionnaire compressive. Une ascite est fréquemment associée à une altération de l'état général. L'échographie puis la TDM abdominales retrouvent une masse tumorale souvent de grande taille, intrapéritonéale, associée à des anses digestives épaissies, des adénopathies mésentériques, une ascite voire d'autres atteintes somatiques (nodules hépatiques, spléniques ou rénaux) (fig. 29.1). Il faut absolument éviter une chirurgie délabrante initiale, avec en particulier résection intestinale étendue. En l'absence de souffrance digestive majeure avec perforation intestinale, une prise en charge médicale oncologique en urgence permet de lever rapidement la compression intestinale et d'éviter les sacrifices digestifs étendus parfois pratiqués en cas de chirurgie première. Le diagnostic est souvent fortement évoqué dès l'imagerie. Il est confirmé par une analyse cytologique du produit d'aspiration de la prolifération tumorale abdominale, le plus souvent par voie radiologique transcutanée. Le bilan locorégional radiologique initial comporte principalement une TDM abdominale et pelvienne. Le bilan d'extension à distance conduit à la recherche d'autres atteintes ganglionnaires par l'examen clinique, et à la réalisation d'une radiographie thoracique de face ou d'une TDM thoracique à la recherche d'une localisation médiastinale associée. Une atteinte méningée est systématiquement recherchée par une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) après ponction lombaire. Enfin, l'éventualité d'une atteinte médullaire est évaluée par la réalisation d'une numération formule sanguine à la recherche d'une cytopénie ou de cellules anormales circulantes et d'un myélogramme à la recherche de cellules blastiques en quantité anormale. La classification la plus utilisée est celle du *Saint Jude Children Research Hospital*, dite de Murphy, qui permet de classer ces tumeurs selon leur extension [29.1]. Du fait de l'importance de la prolifération tumorale et de sa croissance rapide, les LNH B peuvent mettre en jeu le pronostic vital au moment du diagnostic. Le bilan biologique prélevé en urgence permet de vérifier l'absence de syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie, hyperphosphatémie,

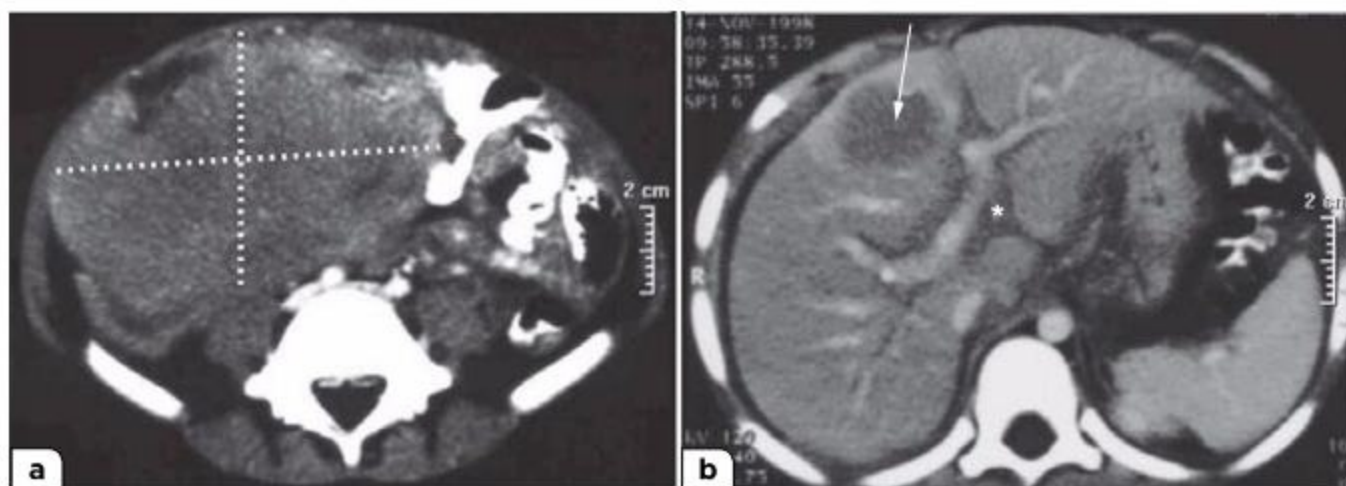


Figure 29.1. Aspect tomodensitométrique d'un lymphome de Burkitt avec masse pariétale digestive iléocœcale de grande taille (traits pointillés, **a**) chez un garçon de 6 ans, associée à une localisation hépatique (flèche, **b**) et à une infiltration périportale (*, **b**) (imagerie : H. Brisse, Institut Curie, Paris).

hyperuricémie, insuffisance rénale). Une levée d'un obstacle urologique, par pyélostomie ou mise en place de sondes JJ, voire une hémodyalyse en attendant de débiter le traitement antitumoral, sont parfois nécessaires du fait de l'importance de l'atteinte rénale.

Dès la suspicion du diagnostic, les enfants atteints de LNH doivent être transférés en urgence dans un centre d'onco-hématologie pédiatrique pour compléter le bilan initial précité au cours d'une anesthésie générale (ponction tumorale, bilan médullaire, ponction lombaire) avec mise en place d'une voie d'abord veineuse centrale, et débiter le traitement rapidement. Dès ces examens effectués, une corticothérapie et une chimiothérapie, associées à une hyperhydratation, sont initiées. Les protocoles en cours proposent une préphase comportant de faibles doses de chimiothérapie avec une corticothérapie pour minimiser le syndrome de lyse tumorale en rapport avec la destruction trop rapide des blastes tumoraux, puis une polychimiothérapie dont la durée dépend de l'extension initiale de la tumeur [29.1]. Les médicaments principalement utilisés sont le cyclophosphamide, la doxorubicine, le méthotrexate, la vincristine, l'aracytine et la prednisolone. La prophylaxie ou le traitement des atteintes neuroméningées s'effectue grâce à l'administration intrarachidienne de chimiothérapie de type méthotrexate, aracytine ou hydrocortisone, en association au méthotrexate à haute dose délivré par voie intraveineuse. Dans les formes à haut risque, du mabthéra (anticorps anti-CD20) est associé. Les protocoles durent de 4,5 à 8 mois.

Sur le plan thérapeutique, le pronostic des LNH s'est considérablement amélioré ces 20 dernières années. Actuellement, la proportion de guérison est de 70 à 90 % selon le stade. Outre le stade de Murphy (plus grande gravité des formes avec extension médullaire > 25 % ou méningée), le pronostic de ces lymphomes est principalement lié au taux de LDH, au sous-type histologique, à la réponse à la chimiothérapie d'induction et à la possibilité d'obtenir une rémission en fin de traitement [29.1, 29.2].

Tumeurs carcinoïdes

Localisation appendiculaire

Bien qu'elles soient rares, les tumeurs carcinoïdes de l'enfant sont les tumeurs épithéliales intestinales les plus fréquentes. Elles dérivent des cellules entéroendocrines appartenant au système APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*). Leur localisation préférentielle est l'appendice, avec des circonstances de découverte souvent fortuites sur l'analyse histologique d'une appendicectomie (le plus souvent à la pointe de l'appendice). Les signes cliniques sont rarement ceux du syndrome carcinoïde tel qu'il est décrit chez l'adulte (hypertension artérielle, diarrhée). L'incidence est estimée entre 0,3 et 0,9 % de l'ensemble des appendicectomies réalisées. L'âge moyen de survenue est de 12 ans avec une prédominance féminine (sex-ratio de 1 : 1,4). Le bilan d'extension, qui doit être réalisé même s'il

est très souvent négatif chez l'enfant, comprend un dosage plasmatique de sérotonine et de chromogranine A, un dosage du 5-HIAA (5-hydroxy-indol-acetic acid) sur les urines de 24 h, une TDM abdominale pour rechercher un envahissement ganglionnaire ou du méso et une scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine pour évaluer l'extension métastatique. L'hémi-colectomie droite, proposée par certaines équipes lorsque la taille de la tumeur dépasse 2 cm, reste débattue même s'il existe un envahissement du méso ou de la graisse péri-appendiculaire, car la récurrence est exceptionnelle chez l'enfant, voire inexistante [29.3] ; une surveillance annuelle par échographie abdominale et dosage des 5-HIAA pourrait suffire. Pour certains, néanmoins aucun bilan n'est nécessaire, de même qu'aucun geste complémentaire ou de surveillance [29.4].

Autres localisations

Les tumeurs carcinoïdes ont été décrites de l'estomac au rectum, dans les duplications intestinales et les diverticules de Meckel ainsi qu'au niveau du pancréas et des ovaires. Les symptômes du syndrome carcinoïde sont très rarement présents. Le traitement est chirurgical pour les formes localisées [29.5]. Le pronostic de ces tumeurs est excellent avec très peu de cas décrits de métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses.

Tumeurs gastro-intestinales stromales primitives

La tumeur gastro-intestinale stromale (GIST) primitive est le sarcome des parties molles le plus fréquent chez l'adulte. Pendant longtemps, cette tumeur a été dénommée « sarcome indifférencié ou pléiomorphe » et rattachée à certains « léiomyosarcomes » [29.6]. L'avènement des thérapies ciblées de type imatinib ou sunitinib a bouleversé le traitement de ces GIST. Chez l'enfant, cette tumeur est exceptionnelle, avec une incidence estimée à 0,02 cas/million d'enfants de moins de 14 ans au Royaume-Uni [29.7]. Les GIST surviennent dans la majorité des cas de manière isolée et sporadique ou peuvent faire partie d'un syndrome comme la neurofibromatose de type I ou la triade de Carney (GIST gastrique, paragangliome, chondrome pulmonaire). Le nombre total de cas annuels chez l'enfant en France varie de deux à cinq, il semble exister une prédisposition

féminine avec un sex-ratio de 1 : 2,5 qui est différent de celui observé chez l'adulte (1 : 1). Du fait de leur rareté, une description précise de ces GIST est difficile. Quelques publications récentes ont néanmoins tenté d'en résumer les principales caractéristiques chez l'enfant. L'âge médian est de 13 ans (extrêmes : 1 jour-21 ans). Les principaux signes révélateurs sont une hémorragie digestive haute et une anémie hypochrome et/ou microcytaire, une anorexie, des nausées avec vomissements associés à des douleurs épigastriques ou abdominales diffuses [29.7]. La majorité (> 80 %) des cas pédiatriques de GIST est de localisation gastrique, généralement au niveau de l'antrum. L'analyse histologique, le plus souvent après biopsie par voie endoscopique, permet de poser le diagnostic avec environ 95 % de marquages des cellules tumorales par l'anticorps CD 117 (KIT) et 70 % par du CD34 en immunohistochimie [29.7]. Contrairement aux résultats observés chez les adultes, les mutations de l'oncogène *KIT* ne sont retrouvées que dans une minorité (< 10 %) des cas pédiatriques. Si la tumeur est de petite taille et résécable, l'analyse histologique pourra avoir lieu après la résection tumorale, sans biopsie préalable. Le traitement est chirurgical avec pour objectif une exérèse complète de la tumeur emportant des marges saines. L'efficacité des thérapies ciblées est mal définie chez l'enfant mais pourrait être moindre que chez l'adulte. Le pronostic est moyen avec, dans la revue générale des cas publiés par Benesch et al., 68 % de patients vivants et sans maladie, 21 % avec une maladie résiduelle et 11 % de décès [29.7].

Tumeurs rares intestinales bénignes

Elles comprennent les léiomyomes, les adénomes, les lipomes. Certaines pathologies comme les lymphangiomes, les lymphangiomes kystiques, les malformations veineuses ou artérioveineuses peuvent aussi se présenter par une masse abdominale d'aspect pseudotumoral [29.8]. Le diagnostic est redressé par l'analyse de l'imagerie et parfois l'histologie. La maladie de Castleman est une maladie bénigne caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire suite à une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire. L'atteinte ganglionnaire peut être uni ou multifocale. Les douleurs abdominales s'associent parfois à une altération de l'état général avec

fièvre, amaigrissement [29.9]. Les formes localisées guérissent le plus souvent après exérèse simple des adénopathies.

Tumeurs pancréatiques

Tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas ou tumeur de Frantz

Cette tumeur exocrine pancréatique rare représente 8 à 17 % des tumeurs pancréatiques de l'enfant. Initialement décrite par Frantz en 1959, elle a été indifféremment appelée tumeur papillaire et kystique, tumeur cysticopapillaire, tumeur papillaire et épithéliale, tumeur solide et kystique à cellules acineuses du pancréas jusqu'à ce que la dernière classification OMS des tumeurs pancréatiques exocrines la dénomme, en 1996, tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas (TPPSP). Cette tumeur survient principalement chez la jeune fille (sex-ratio de 1 : 9), à un âge moyen de 22 ans [29.10]. Cette tumeur peut être découverte à la suite de douleurs abdominales (47 %), par la palpation d'une masse (35 %) ou fortuitement, notamment après un traumatisme abdominal (15 %) [29.10]. Les autres modes de découverte (vomissements, ictère, amaigrissement, hémorragie digestive haute ou basse) sont rares (< 4 % chacun). L'examen clinique retrouve une masse isolée épigastrique ou dans l'un des deux hypochondres. L'échographie et la TDM abdominales montrent une masse hétérogène, solide et kystique, bien encapsulée, se rehaussant partiellement en périphérie après injection de produit de contraste, contenant des calcifications dans 28 % des cas, et dont la localisation pancréatique est corporeocaudale dans 68 % des cas (fig. 29.2). Les rapports avec les organes de voisinage sont également étudiés, complétés si besoin par une IRM avec injection de gadolinium. Aucun marqueur tumoral biologique n'est spécifique, un taux élevé d'alphafoetoprotéine (AFP) devant plutôt orienter le diagnostic vers un pancréatoblastome, principal diagnostic différentiel de cette tumeur. Le bilan hépatique et pancréatique est normal. L'expression de CD10 et CD56, retrouvés de façon diffuse sur les pancréas fœtaux, serait un bon marqueur en cas de doute diagnostique ainsi que la vimentine, également exprimée de manière diffuse. Le traitement de choix est la résection chirurgicale complète

après laparotomie, la rupture tumorale pré ou peropératoire étant considérée comme le principal facteur de risque de récurrence. L'analyse histologique montre des cellules cuboïdes ou polygonales au noyau ovalaire, disposées soit sous forme de plages solides soit avec un axe fibrovasculaire bordé d'une rangée de cellules [29.11]. Le pronostic à long terme est excellent (survie > 95 %).



Figure 29.2 Coupe axiale de scanner abdominal montrant une tumeur de Frantz : aspect hétérogène, mixte, solidokystique (flèche). Les calcifications sont présentes dans 28 % des cas (imagerie : S. Irtan, Hôpital Trousseau, Paris).

Pancréatoblastome

Le pancréatoblastome est une tumeur pancréatique extrêmement rare, représentant environ 0,5 % des tumeurs pancréatiques non endocrines de l'enfant. Cette tumeur concerne essentiellement des enfants de moins de 10 ans avec cependant 11 % des cas rapportés à l'âge adulte. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,6 : 1. Le pancréatoblastome peut survenir dans le cadre du syndrome de Wiedemann-Beckwith. Le signe révélateur est habituellement la découverte d'une masse abdominale, associée dans plus de la moitié des cas à des douleurs abdominales, une asthénie ainsi que des troubles digestifs, à type de diarrhée, existent dans près d'un tiers des cas [29.12]. L'ictère est rare (moins de 10 % des cas). Le pancréatoblastome est préférentiellement situé au niveau de la tête ou du corps du pancréas mais il peut être observé dans n'importe quelle partie du pancréas. Il s'agit d'une masse pleine, plutôt bien encapsulée, ronde, de consistance molle et souvent de grande taille, pouvant dépasser 10 cm de grand axe et s'étendre au-delà des

limites de la glande pancréatique. Elle est souvent siège de nécrose, d'hémorragie et de modification kystique. Les métastases sont rares (17 % des patients), essentiellement de localisation hépatique (88 % des cas) et ganglionnaire, notamment au niveau portal et du hile splénique. Le diagnostic de pancréatoblastome, évoqué par la découverte d'une masse de localisation pancréatique chez un jeune enfant, est fortement suspecté lors de la mise en évidence d'une élévation du taux sérique d'AFP. Celui-ci est élevé dans plus de 60-70 % des cas [29.13] et sert de marqueur d'efficacité thérapeutique et lors du suivi post-thérapeutique. Le diagnostic histologique est confirmé au moment de l'exérèse tumorale ou parfois après microbiopsie radiologique si l'exérèse n'est pas possible d'emblée. Le traitement du pancréatoblastome est avant tout chirurgical. En cas de tumeur localisée, une exérèse chirurgicale complète offre le maximum de chances de guérison [29.12, 29.13]. La chimiothérapie première est parfois utilisée avec pour objectif de réduire le volume tumoral pour permettre une exérèse chirurgicale complète et réaliser la prophylaxie des métastases. Le rôle exact de la chimiothérapie est cependant difficile à définir, les séries publiées étant des études rétrospectives portant sur un petit nombre de patients. Le pancréatoblastome étant une tumeur chimiosensible, il est actuellement proposé d'opérer d'emblée ces tumeurs uniquement si l'exérèse semble pouvoir être complète, c'est-à-dire principalement lorsqu'elles sont de petite taille, encapsulées et localisées. Selon le siège tumoral, l'exérèse complète de la tumeur peut nécessiter une duodéno pancréatectomie céphalique ou une pancréatectomie corporéocaudale. Si la maladie est métastatique ou si les tumeurs sont localement très infiltrantes rendant aléatoire une exérèse complète d'emblée, une chimiothérapie première doit être proposée. L'objectif est de rendre ces tumeurs opérables après réduction tumorale maximale [29.12, 29.13]. La majorité des équipes utilise l'association cisplatine et doxorubicine en première intention. Des interventions chirurgicales itératives pour d'éventuelles métastases résiduelles semblent améliorer le pronostic des patients [29.13]. La survie dépend de l'extension initiale de la maladie ; elle est, pour la survie sans rechute à 5 ans, de 59 % et, pour la survie globale, de 79 %. Le seul facteur pronostique connu, outre l'extension initiale, semble la possibilité de

faire une exérèse complète, avec ou sans chimiothérapie [29.13].

Autres tumeurs pancréatiques

Les tumeurs endocrines du pancréas sont très rares chez l'enfant, mais elles représentent 30 % des cancers pancréatiques pédiatriques. Elles sont développées aux dépens des différentes cellules endocrines des îlots de Langerhans. Les insulinomes et les gastrinomes sont les plus fréquents, responsables respectivement d'hypoglycémie et de diarrhée profuse avec ulcères gastroduodénaux multiples (syndrome de Zollinger-Ellison). Il faut toujours rechercher une association avec une néoplasie endocrinienne multiple de type I ou II. Leur traitement est essentiellement chirurgical avec un bon pronostic si la résection a pu être complète. Les adénocarcinomes du pancréas de forme canalaire ou acineuse sont exceptionnels chez l'enfant [29.14]. Leur traitement repose sur la chirurgie. Leur pronostic semble moins sombre que chez l'adulte.

Tumeurs œsophagiennes

Contrairement à ce qui est observé chez l'adulte, les tumeurs de l'œsophage sont exceptionnelles en pédiatrie. Peu d'études ont analysé la fréquence et l'évolutivité de ces tumeurs chez l'enfant. Les tumeurs bénignes (léiomyome, hamartome, lipome ou fibromatose) semblent plus fréquentes que les carcinomes œsophagiens, dont le reflux gastro-œsophagien chronique et l'œsophagite sont des facteurs de risque [29.15]. Le mode de révélation est le plus souvent une dysphagie associée à une perte de poids. Des douleurs rétrosternales sont parfois présentes. La mise en évidence d'une masse d'aspect tumoral développée au niveau de l'œsophage justifie la réalisation d'une endoscopie œsophagienne qui aidera à confirmer le diagnostic lors de l'analyse histologique des biopsies. Le traitement de ces lésions, le plus souvent bénignes ou de malignité intermédiaire, passe par une exérèse tumorale complète. Les indications de traitements néoadjuvants ou adjuvants sont exceptionnelles et concernent principalement la chimiothérapie première en cas de sarcome localement avancé ou la radiothérapie en cas de carcinome incomplètement opéré [29.16].

Tumeurs gastriques

En dehors des GIST, les cancers gastriques sont principalement représentés par les adénocarcinomes qui restent tout autant exceptionnels et sont à traiter en premier lieu, en cas de tumeur localisée, par une exérèse chirurgicale [29.17]. Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires sont rares dans le tube digestif, essentiellement retrouvées dans l'estomac. Elles sont révélées, plus fréquemment chez la fille, par des douleurs abdominales, une dysphagie, une anémie ou des signes obstructifs. Le traitement est principalement chirurgical, l'efficacité des corticoïdes n'ayant pas été complètement démontrée. La récurrence peut survenir jusqu'à 40 % des cas et la transformation ou l'association à une pathologie maligne est grevée d'une mortalité globale de 5 à 7 %. Les lymphomes, EBV induits ou non, peuvent se développer dans l'estomac bien que cette localisation n'ait pas de spécificité particulière.

Tumeurs coliques (hors polypes)

Les carcinomes coliques sont rares chez l'enfant (< 0,5 % des tumeurs pédiatriques) et surviennent à un âge moyen de 11 ans, même si des cas ont été décrits avant la première année de vie. On note une prépondérance masculine (60 %). Leur pronostic est sombre avec des taux de survie à 5 ans d'environ 20 % [29.18]. Le pronostic semble meilleur quand un syndrome de prédisposition existe tel que polyposse adénomateuse familiale, polyposse juvénile, syndrome de Peutz-Jeghers ou syndrome de Lynch. Ceci s'explique par une détection plus précoce, les signes cliniques étant souvent vagues dans les formes sporadiques (douleurs abdominales, vomissements, anémie), induisant un délai diagnostique très long (de 3 à 6 ans) et conduisant à la découverte d'une tumeur localement avancée de stade 3 (envahissement ganglionnaire dans 80 % des cas) ou métastatique de stade 4 (50 % des cas). Les localisations préférentielles sont le sigmoïde et le côlon transverse. Le traitement est la résection chirurgicale complète de la tumeur avec curage ganglionnaire. L'analyse histologique montre dans 62 % des cas un adénocarcinome mucineux [29.18]. Les facteurs de mauvais pronostic identifiés sont la

résection chirurgicale incomplète, l'histologie mucineuse et un stade 3 ou 4 au diagnostic.

Tumeurs péritonéales : tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes et mésothéliome

En dehors des lymphomes qui comportent souvent une extension péritonéale au diagnostic en association aux atteintes ganglionnaires mésentériques, le péritoine est très rarement le point de départ des tumeurs chez l'enfant. Dans cette localisation, se développent principalement des tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (DSRCT) ou des mésothéliomes péritonéaux.

Les DSRCT sont des tumeurs rares (38 patients français rapportés pendant une période de 11 ans dans l'étude rétrospective de Philippe-Chomette *et al.* [29.19]) qui surviennent principalement chez l'adolescent et le jeune adulte (âge médian : 13 ans, extrêmes : 4-29 ans). Il s'agit d'une tumeur maligne très agressive dont l'origine cellulaire exacte n'est pas déterminée. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'une masse développée principalement au niveau péritonéal, avec dans plus de 75 % des cas la présence d'emblée de métastases, surtout au niveau hépatique. Les biopsies de la tumeur, le plus souvent pratiquées au cours d'une cœlioscopie exploratrice ou par voie radiologique transpéritonéale, permettent d'affirmer le diagnostic en retrouvant une prolifération tumorale maligne faite de petites cellules rondes, bleutées, associées à un stroma abondant. Le caractère polyphénotypique de la prolifération tumorale est mis en évidence par immunohistochimie grâce à la coexpression, inconstante néanmoins, de marqueurs épithéliaux, musculaires et neuronaux. Cette tumeur est aussi caractérisée par la présence d'une translocation chromosomique pathognomonique entre les chromosomes 11 et 22, t(11;22)(p13;q12), résultant de la fusion d'un gène entre le gène *EWS* situé sur le chromosome 22 et le gène *WT1* du chromosome 11. Ce gène de fusion peut être mis en évidence par son ARNm en RT-PCR sur tissu congelé ou par FISH sur tissu fixé. Malgré des traitements associant un protocole prolongé de polychimiothérapie, une large chirurgie péritonéale d'exérèse tumorale en association parfois à une radiothérapie abdominale,

le pronostic reste très sévère avec une survie inférieure à 20 % à 5 ans [29.19].

Les mésothéliomes de l'enfant sont tout à fait exceptionnels. En pédiatrie, ce diagnostic doit être évoqué de manière très prudente et après avoir éliminé toutes les autres tumeurs. Moins de 500 cas pédiatriques ont été décrits dans la littérature, ne permettant pas réellement d'avoir une description précise de cette tumeur. Néanmoins, on note comme particularité chez l'enfant un sex-ratio plus équilibré avec le plus souvent une absence d'exposition à l'amiante [29.20]. Une évolution plus indolente que chez l'adulte est évoquée. Les traitements ne sont pas codifiés et sont discutés au cas par cas en équipe multidisciplinaire.

Conclusion

En dehors des lymphomes abdominaux, assez fréquents, les tumeurs digestives ont comme particularité d'être relativement rares chez l'enfant. De ce fait, la prise en charge initiale, dès les premiers examens faits, peut varier d'une tumeur à l'autre. Le pronostic de certaines tumeurs dépend de la qualité des gestes diagnostiques initiaux, motivant une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avant tout geste diagnostique et surtout thérapeutique. Le pronostic d'un grand nombre de ces tumeurs dépend de la qualité de l'exérèse (GIST, pancréatoblastome, tumeur de Frantz, carcinome digestif...), ce qui souligne la nécessité d'un bilan d'extension préopératoire très précis et le recours à des chirurgiens viscéraux habitués à l'exérèse des tumeurs malignes de l'enfant. La rareté de certaines de ces tumeurs fait qu'il est très difficile de connaître avec précision leur évolution. Certains types histologiques, parfois similaires à ceux survenant chez l'adulte, peuvent avoir une évolutivité différente ou indéterminée chez l'enfant. Il est donc nécessaire d'être prudent dans les indications de traitements complémentaires oncologiques en pédiatrie. En cas de doute, une exérèse tumorale suivie d'une surveillance prolongée est souvent décidée. Seule une centralisation des données via les bases de tumeurs rares des sociétés savantes (Sociétés françaises des cancers de l'enfant – SFCE, et de chirurgie pédiatrique – SFCP) permettra d'améliorer la connaissance de ces maladies et d'affiner les indications thérapeutiques en fonction des facteurs de risques définis [29.21].

Références

- [29.1] Brugières L, Minard V, Patte C. Lymphomes de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Prat (Paris)* 2012 ; 62 : 453-8.
- [29.2] Cairo MS, Spoto R, Gerrard M *et al.* Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 387-93.
- [29.3] Dall'Igna P, Ferrari A, Luzzatto C *et al.* Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 40 : 216-9.
- [29.4] de Lambert G, Lardy H, Martelli H *et al.* Surgical Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents: A Retrospective French Multicenter Study of 114 Cases. *Pediatr Blood Cancer* 2015, Dec 10 [Epub ahead of print].
- [29.5] Spunt SL, Pratt CB, Rao BN *et al.* Childhood carcinoid tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Surg* 2000 ; 35 : 1282-6.
- [29.6] Verschuur A, André N, Blay JY. Les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) en pédiatrie : une revue de la littérature de cette maladie orpheline. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 79-86.
- [29.7] Benesch M, Leuschner I, Wardelmann E *et al.* Gastrointestinal stromal tumours in children and young adults: a clinicopathologic series with long-term follow-up from the database of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 1692-8.
- [29.8] Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S *et al.* Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2010 ; 146 : 758-63.
- [29.9] Arlet JB, Hermine O, Darnige L *et al.* Iron-deficiency anemia in Castleman disease: implication of the interleukin 6/hepcidin pathway. *Pediatrics* 2010 ; 126 : e1608-12.
- [29.10] Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005 ; 200 : 965-72.
- [29.11] Galmiche L, Sarnacki S, Verkarre V *et al.* Transcription factors involved in pancreas development are expressed in paediatric solid pseudopapillary tumours. *Histopathology* 2008 ; 53 : 318-24.
- [29.12] Defachelles AS, Rocourt N, Branchereau S *et al.* Le pancréatoblastome chez l'enfant : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 793-9.

-
-
-
- [29.13] Bien E, Godzinski J, Dall'Igna P *et al.* Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2347-52.
- [29.14] Dall'Igna P, Cecchetto G, Bisogno G *et al.* Pancreatic tumors in children and adolescents: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 54 : 675-80.
- [29.15] Curtis JL, Burns RC, Wang L *et al.* Primary gastric tumors of infancy and childhood: 54-year experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 1487-93.
- [29.16] von Schweinitz D. Tumors of the esophagus and the stomach. *In* : Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A, eds. *Pediatric oncology. Rare tumors in children and adolescents*. Berlin : Heidelberg Springer Verlag, 2012 : 263-8.
- [29.17] Schwartz MG, Sgaglione NA. Gastric carcinoma in the young: overview of the literature. *Mt Sinai J Med* 1984 ; 51 : 720-3.
- [29.18] Hill DA, Furman WL, Billups CA *et al.* Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5808-14.
- [29.19] Philippe-Chomette P, Kabbara N, André N *et al.* Desmoplastic small round cell tumors with EWS-WT1 fusion transcript in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 891-7.
- [29.20] Kashanskiy SV, André N. Le mésothéliome existe-t-il vraiment en pédiatrie ? *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 571-6.
- [29.21] Reguerre Y, Lacour B, André N *et al.* Tumeurs rares en pédiatrie : particularités épidémiologiques et organisation de leur prise en charge dans le cadre de la Société française des cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent. *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 1041-5.

Orientation diagnostique devant des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée chronique

Olivier Mouterde

Points essentiels

- Les vomissements ont des causes multiples, dont certaines peuvent engager le pronostic vital. Ils peuvent être d'origine digestive, aussi bien qu'extra-digestive : métabolique, cardiovasculaire, rénale ou neurologique.
- La démarche étiologique devant des vomissements est avant tout clinique, mais en l'absence d'orientation, les investigations doivent être poussées, en tenant compte de la grande diversité des étiologies.
- Problème très fréquent chez l'enfant d'âge scolaire, les douleurs abdominales chroniques ont de multiples causes, le plus souvent « fonctionnelles ».
- Les douleurs abdominales « fonctionnelles » se caractérisent par trois points rassurants, sous réserve que l'examen clinique soit normal : diurnes ; sans retentissement sur la croissance ; péri-ombilicales, en barre traversant l'abdomen ou de localisation variable (auxquels s'ajoute la durée des symptômes qui atteint parfois plusieurs années). Si l'un de ces trois signes est absent, ou si l'examen clinique n'est pas normal, il est nécessaire de rechercher une cause organique par des explorations adaptées.
- La stratégie diagnostique devant une diarrhée chronique, définie par une diarrhée durant plus de 2 semaines, doit tenir compte de l'âge de l'enfant.

ooo

- La reconstitution des courbes de croissance en taille et en poids est un élément majeur du diagnostic étiologique de diarrhée chronique.
- La cause la plus fréquente de diarrhée chronique est non organique : le côlon irritable.
- Les cinq principales causes organiques de diarrhée chronique sont l'allergie aux protéines du lait de vache, l'intolérance au gluten, la mucoviscidose, la giardiose et les maladies inflammatoires du tube digestif.

Orientation diagnostique devant des vomissements

Le vomissement est un rejet par la bouche de contenu digestif, avec efforts. C'est un symptôme peu spécifique [30.1], dont le traitement découle avant tout de sa cause. La règle est d'assurer un diagnostic étiologique, ou à défaut d'organiser un suivi étroit.

Sémiologie clinique

Caractéristiques cliniques

La nature des vomissements oriente vers leur origine :

- constitués d'aliments intacts, ils sont volontiers d'origine œsophagienne ;
- constitués d'aliments digérés, avec du suc gastrique, ils sont d'origine gastrique ;
- bilieux, ils sont d'origine intestinale (au-dessous du 2^e duodénum).

Quand ils sont sanglants, l'hémorragie peut en être la cause (varices œsophagiennes, ulcère), ou être la conséquence de vomissements itératifs (syndrome de Mallory-Weiss). Des vomissements fécaloïdes signent un tableau occlusif bas évolué.

Signes biologiques

Quand ils sont présents, les signes biologiques témoignent de vomissements abondants ou répétés. Il s'agit souvent d'une cétose de jeûne avec parfois acidose secondaire. Abondants, les vomissements peuvent être responsables d'une déshydratation extracellulaire avec insuffisance rénale fonctionnelle. S'ils sont d'origine gastrique, ils peuvent induire une alcalose métabolique avec hypochlorémie, voire une acidose hypokaliémique quand ils sont abondants et bilieux. Une anémie est le signe de saignements actifs ou chroniques.

Complications des vomissements, signes de gravité

Le syndrome de Mallory-Weiss est défini par la présence de lacérations hémorragiques du bas œsophage d'origine mécanique, survenant lors de vomissements (ou d'épisodes de toux) répétés, ou avec efforts importants. Il se manifeste par des vomissements striés de sang, rarement une hémorragie importante. Évoquer ou établir un diagnostic de Mallory-Weiss ne donne pas une étiologie aux vomissements, et la démarche étiologique est à poursuivre impérativement. D'autres complications sont possibles : la déshydratation en cas de vomissements abondants, la dénutrition en cas de vomissements chroniques, des inhalations et un purpura mécanique. Devant des vomissements, les signes de gravité sont l'anémie, des troubles de conscience, l'existence d'une défense/contracture abdominale, et le terrain (nouveau-né, antécédent de laparotomie, de valve de dérivation ventriculopéritonéale...).

Diagnostics différentiels

Ils sont peu nombreux car la clinique est le plus souvent évidente. Il peut s'agir :

- d'une toux émetisante : chez le nourrisson, les efforts de toux provoquent fréquemment des vomissements alimentaires ;
- de régurgitations : elles sont l'apanage du jeune nourrisson, surviennent sans effort, le plus souvent après les repas liquides. Chez l'enfant plus grand, il faut penser au mérycisme [30.2].

Étiologie des vomissements

Vomissements d'origine digestive

Leurs caractéristiques cliniques ne permettent souvent pas de les distinguer de vomissements d'origine extradigestive.

Vomissements au cours de la période néonatale

Ils sont à distinguer devant la fréquence des obstructions digestives : atrésie de l'œsophage ou intestinale, imperforation anale, iléus méconial, volvulus, hernie, perforation, entéocolite ulcéronécrosante, maladie de Hirschsprung... (voir chapitres 16, 17 et 23). À cette période se révèlent également des maladies héréditaires du métabolisme (anomalie du cycle de l'urée, fructosémie, galactosémie...). Les examens utiles sont la vérification de la perméabilité œsophagienne, la radiographie d'abdomen sans préparation et de thorax et l'échographie abdominale, parfois complétée d'un transit baryté. Un bilan biologique permet d'évaluer le retentissement des vomissements et d'orienter vers une cause métabolique.

Vomissements d'origine œsophagienne

L'achalasie œsophagienne est traitée au chapitre 4.

L'œsophagite à éosinophiles, traitée au chapitre 6, peut se manifester chez le jeune enfant par des vomissements.

Les corps étrangers œsophagiens et l'ingestion accidentelle de caustique sont de diagnostic facile quand l'interrogatoire est informatif (voir chapitre 5).

Vomissements d'origine gastrique (aliments prédigérés et/ou suc gastrique, absence de bile)

La sténose hypertrophique du pylore du nourrisson est de diagnostic facile. Il s'agit le plus souvent d'un garçon premier né. Les vomissements surviennent après un intervalle libre de quelques semaines : vomissements alimentaires, en jet, de plus en plus abondants et de plus en plus précoces par rapport aux repas, chez un nourrisson affamé et parfois déshydraté. L'examen clinique peut retrouver dans les formes évoluées des onduations péristaltiques épigastriques, la palpation de l'olive pylorique étant un signe tardif, mieux perçu sous anesthésie générale. La sténose du pylore peut s'accompagner d'une

alcalose hypochlorémique. Le diagnostic est confirmé par l'échographie. Il faut se méfier des formes trompeuses révélées par un malaise ou une hématurie.

Chez l'enfant plus grand, il faut évoquer la sténose du pylore post-ulcéreuse (voir chapitre 6). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les premiers responsables, entraînant des ulcères pérypyloriques qui peuvent se compliquer de sténose de l'antrum. À la phase aiguë, il s'agit de vomissements incoercibles, non bilieux, parfois sanglants, à ne pas confondre avec un syndrome de Mallory-Weiss. Cette phase passe parfois inaperçue ou est confondue avec une gastroentérite, et la sténose cicatricielle se révèle à distance par un tableau de sténose du pylore tardive [30.3]. La primo-infection à *Helicobacter pylori* peut également se révéler par des vomissements aigus, parfois sanglants (voir chapitre 6). Une gastrite virale est parfois la cause de vomissements, et plus rarement d'un corps étranger obstructif. Dans tous ces cas, l'endoscopie digestive avec biopsies gastriques à visée anatomopathologique, bactériologique et virologique permet le diagnostic.

Vomissements dus à une pathologie du grêle ou du côlon

Tout obstacle digestif en aval de l'ampoule de Vater peut être responsable de vomissements bilieux. Il en est de même des iléus réflexes. Il s'agit alors du diagnostic d'une occlusion, associée selon son siège à un ballonnement, un arrêt précoce des matières et des gaz, des douleurs abdominales, une fièvre. Ses causes et la démarche étiologique sont détaillées au chapitre 16.

Vomissements de cause hépatique

Des vomissements sont fréquents au cours des hépatites virales, métaboliques, toxiques et des coliques hépatiques. La réalisation d'une échographie et d'un bilan biologique hépatique est indispensable devant des vomissements inexpliqués, même en l'absence d'ictère et de douleurs de l'hypochondre droit.

Vomissements de cause pancréatique

Ils font partie de façon quasi-constante du tableau de pancréatite aiguë, associés à des douleurs épigastriques intenses et transfixiantes (voir chapitre 20). Même en l'absence de douleurs abdominales typiques, un dosage de lipasémie doit être réalisé.

Suralimentation

Citons pour mémoire la suralimentation et les erreurs diététiques chez le nourrisson (aliments inadaptés à l'âge, erreurs de reconstitution).

Vomissements d'origine neurologique

La hantise du clinicien est l'hypertension intracrânienne, surtout due à une tumeur cérébrale [30.4]. Des céphalées sont le plus souvent associées, typiques quand elles sont matinales et soulagées par les vomissements. Le diagnostic différentiel est essentiellement la migraine, autre cause de vomissements. Chez le nourrisson, il faut évoquer de principe l'hématome sous-dural, même en dehors d'un contexte traumatique ou de suspicion de mauvais traitement. L'étiologie neurologique est fortement suggérée par les signes neurologiques associés. L'IRM est l'examen de référence pour le diagnostic de lésions intracrâniennes. Le fond d'œil est surtout utile chez le nourrisson. La radiographie de crâne n'a pas d'intérêt. L'échographie peut méconnaître les hématomes sous-duraux bilatéraux et/ou de faible abondance. La ponction lombaire doit être réalisée en cas de fièvre et en l'absence de signes d'hypertension intracrânienne.

Vomissements d'origine métabolique

C'est une cause rare de vomissements, à part l'acidocétose diabétique, mais qui doit systématiquement être évoquée, d'autant qu'il existe une consanguinité ou des antécédents familiaux. Les circonstances déclenchantes peuvent orienter le diagnostic : prise de certains aliments, jeûne, ainsi que les signes associés (signes neurologiques, hépatomégalie...). Le principal diagnostic différentiel est l'intoxication alimentaire. Toute suspicion justifie un bilan biologique et un prélèvement d'urines, idéalement réalisés si possible avant la correction des troubles biologiques éventuels. Les causes les plus fréquentes sont l'intolérance au fructose, la galactosémie, une amino-acidopathie, un défaut de la bêta-oxydation, une anomalie du cycle de l'urée, la porphyrie, et l'hyperplasie des surrénales.

Vomissements d'origine rénale et/ou vasculaire

L'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle peuvent être des causes de vomissements, et la mesure de la pression artérielle doit être systématique. Le bilan biologique inclut l'étude de la fonction rénale et une bandelette urinaire.

Vomissements d'origine psychologique

On distingue trois tableaux principaux :

- les vomissements réactionnels du jeune enfant : pression alimentaire, autre bénéfice secondaire ;
- le mérycisme : vomissements provoqués avec rumination chez un nourrisson ou un jeune enfant ;
- les vomissements lors d'une anorexie ou d'une boulimie de l'adolescent.

Le diagnostic est évoqué sur l'âge, le contexte psychologique, les circonstances déclenchantes, le déroulement des épisodes, associés à un examen physique normal. Parmi les diagnostics différentiels, il faut citer la tumeur cérébrale, et la grossesse chez l'adolescente.

Vomissements d'origine infectieuse

Pratiquement toutes les infections peuvent s'accompagner de vomissements, ce sont la fièvre et l'examen clinique qui orientent le diagnostic : pharyngite à streptocoque, otite moyenne aiguë, infection urinaire chez le nourrisson, méningite virale ou bactérienne, encéphalite (avec signes neurologiques), gastroentérite (diarrhée parfois absente initialement).

Vomissements d'origine ORL

L'hypertrophie amygdalienne peut s'accompagner de vomissements nocturnes ou lors de l'ingestion de solides. Citons également les pathologies de l'oreille moyenne, les vertiges et le mal des transports.

Vomissements cycliques

Le syndrome de vomissements cycliques (SVC) est défini par la survenue d'épisodes récurrents, stéréotypés pour un même enfant, de vomissements d'évolution rapidement favorable, sans anomalie biologique, radiologique ou endoscopique spécifique [30.5]. Le SVC touche

plus fréquemment les filles et les classes primaires. Les vomissements sont nombreux accompagnés de nausées intenses et d'autres symptômes comme pâleur, apathie, anorexie, douleurs abdominales, céphalées, photophobie. Le début des crises est matinal, facilement rythmé par des stress psychologiques ou physiques. Le mécanisme est obscur, probablement proche de celui de la migraine. Les crises débutent habituellement dans la petite enfance et évoluent fréquemment vers des crises migraineuses typiques chez l'adolescent.

Les critères suivants doivent tous être présents pour affirmer le diagnostic de SVC (avec une spécificité de 90 %) :

- au moins cinq crises au total, ou trois crises pendant une période de 6 mois ;
- crises épisodiques de nausées intenses et de vomissements durant 1 heure à 10 jours, séparées d'au moins 1 semaine ;
- crises stéréotypées pour un même patient ;
- comportant au moins quatre vomissements par heure pendant au moins 1 heure ;
- retour à un état normal entre les épisodes ;
- non attribuables à une autre étiologie.

Un bilan de débrouillage est utile lors d'une crise :

- ionogramme sanguin, bicarbonatémie, glycémie ;
- radiographie d'abdomen sans préparation (occlusion...) ;
- échographie abdominale (hydronéphrose, malrotation...).

Des signes d'alerte font envisager d'autres diagnostics et réaliser d'autres explorations :

- anomalie du bilan de débrouillage : une hyponatrémie évoque une insuffisance surrénalienne, une hypoglycémie, une anomalie de l'oxydation des acides gras ;
- âge inférieur à 2 ans : malformations ou maladies métaboliques ;
- vomissements bilieux, douleurs abdominales sévères, abdomen tendu : lipasémie, bilan hépatique, échographie abdominopelvienne, endoscopie, recherche de porphyrie... ;
- crises provoquées par une pathologie intercurrente, le jeûne ou une charge en protéines ; bilan métabolique avant traitement : cycle de l'urée, acidémie organique ou amino-acidémie, anomalie d'oxydation des acides gras, cytopathie mitochondriale ;
- anomalies de l'examen neurologique, parfois difficilement dissociables des symptômes de SVC : bilan métabolique, fond d'œil, EEG, IRM... ;
- aggravation ou chronicisation des symptômes.

Vomissements liés à des toxiques

De nombreux médicaments sont concernés, lors d'un traitement (chimiothérapie) ou d'une prise accidentelle, voire volontaire. Il faut l'évoquer systématiquement : le diagnostic est basé sur l'interrogatoire et la recherche de toxiques dans le sang et les urines. Il peut aussi s'agir d'une intoxication à la vitamine A ou D, au CO, d'une prise d'alcool. Il faut garder à l'esprit un syndrome de Münchausen.

Vomissements d'origine allergique

Ils sont traités au *chapitre 3*.

Conclusion

Les vomissements chez l'enfant sont un défi pour le pédiatre : ils peuvent révéler des affections graves et urgentes, et les causes en sont variées, parfois de diagnostic difficile (*tab. 30.1*).

Douleurs abdominales chroniques

Les douleurs abdominales chroniques sont définies par la répétition de plus de trois fois en 3 mois de douleurs abdominales suffisantes pour retentir sur l'activité. Problème « de santé publique » chez l'enfant, elles touchent de 10 à 45 % des enfants d'âge scolaire selon les auteurs et représentent environ 5 % des consultations en pédiatrie. Le retentissement sur la vie quotidienne est parfois important, sans qu'il puisse être considéré comme un argument en faveur de l'organocité. La hantise du médecin est de négliger, parmi une grande majorité de douleurs fonctionnelles, des douleurs d'origine organique. Différents types de douleurs chroniques fonctionnelles ont été définis par la classification de Rome III (*voir chapitre 14*) [30.6].

Interrogatoire

Antécédents familiaux, digestifs et autres

Ils incluent l'origine, le milieu social. Des problèmes de santé d'un membre de la famille peuvent évoquer des causes génétiques

(drépanocytose, maladie périodique), transmissibles (infection à *H. pylori*), des sujets d'inquiétude ou difficultés psychologiques ayant pu susciter ou aggraver les troubles et les plaintes associées. Il faut rechercher en particulier des antécédents de colopathie fonctionnelle, migraine, ulcère, polype, tumeur, maladie coéliquaue, maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Antécédents personnels

Beaucoup de douleurs fonctionnelles débutent au décours d'une gastroentérite. La séquence gastroentérite avec adénopathies mésentériques à l'échographie et douleurs chroniques dans les mois qui suivent est classique (adénolymphite mésentérique).

Histoire de la maladie

L'interrogatoire doit apprécier l'ancienneté des douleurs, leur localisation et leur irradiation, leur rythme nycthéméral (jour, nuit), le déclenchement ou le soulagement par les repas ou l'émission de selles, leur durée et leur fréquence dans le temps, les facteurs qui soulagent (position, alimentation, médicaments...), leur retentissement sur la vie quotidienne et le rôle du stress, ainsi que les bilans et avis médicaux déjà obtenus et l'effet des traitements prescrits.

Certains éléments de l'anamnèse pourront orienter le diagnostic : hémorragie digestive (hématémèse, rectorragie, méléna), ictère, fièvre, vomissements, céphalées, troubles visuels précédant les douleurs abdominales [30.7], constipation, diarrhée, gaz, ballonnements, prurit anal, aphtose buccale, tic de succion, bruits de gorge, ballonnement (syndrome d'avaleur d'air), retentissement sur l'état général, lien avec les aliments (lait, aliments allergisants), troubles des règles, signes urinaires.

Examen physique

Il s'attache en particulier aux éléments suivants : courbes de poids et de taille, stade pubertaire, examen abdominal (orifices herniaires), muqueuse buccale et anale (lentigines péri-buccaux ou anaux, lésions de maladie de Crohn), pression artérielle et examen neurologique.

Tableau 30.1. Aide au diagnostic des vomissements ; seuls les signes les plus typiques sont repris ici.

	HTIC	Migraines	Occlusion	Ulère	Achalasie	Purpura rhumatoïde	Sténose du pylore	Métabolisme	Psychogène	Toxique	Pancréatite	Patho-hépatobiliaire	Méningite	Gastroentérite	Pathologie rénale	Cycliques	Acidocétose
ATCD familiaux		X		X				X									
Consanguinité								X									
Céphalées	X	X											X				
Billieux*			X				Non										
Sanglants**				X													
Aliments intacts					X												
Fécaloïdes			X														
Purpura***						X											
Nouveau-né			X				X	X									
Aliments et suc gastrique							X										
Contexte psychologique	X								X								
Prise d'AINS				X			X										
Ictère												X					
Prise médicamenteuse										X							
Douleurs transfixiantes											X						
Signes neurologiques	X	X						X									
Fièvre													X	X			
Diarrhée														X			
Hépatomégalie								X				X					
Hypertension artérielle															X		
Répétés avec intervalles libres																X	
Toux					X												
Hypoglycémie								X									
Hyperglycémie																	X
Insuffisance rénale															X		

Ce tableau n'est pas exhaustif : certains signes peuvent manquer ou s'ajouter.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

* Possible pour la plupart des causes ; ** Possible pour toutes causes, dans le cadre d'un syndrome de Mallory-Weiss ;

*** Hors purpura mécanique de la face.

Tableaux cliniques [30.8]

Douleurs abdominales d'allure fonctionnelle

Ce sont des douleurs anciennes, péri-ombilicales (diffuses ou variables dans leur siège), ne réveillant pas la nuit, n'ayant aucun retentissement sur la croissance et la puberté, chez un enfant âgé de 5 à 13 ans (voir chapitre 14).

Penser à rechercher systématiquement une constipation, fréquemment causale ou associée aux douleurs fonctionnelles.

Douleurs atypiques ou dans un contexte particulier

Elles sont proches des douleurs précédentes, mais avec des éléments discordants non typiques d'une étiologie précise, souvent avec inquiétude parentale majeure et « nomadisme » médical.

Douleurs d'allure organique

Les douleurs ont une localisation précise et sont associées à des éléments orientant vers une cause organique : brûlures épigastriques, douleurs en fosse iliaque droite, douleurs épigastriques transfixiantes avec vomissements, douleurs de l'hypochondre droit irradiant dans l'épaule...

Cas particulier : douleurs paroxystiques

Certaines douleurs sont de survenue brutale et courte, avec intervalles libres et signes parfois associés (vomissements, perte de poids aiguë). Dans ce cas, la clé du diagnostic peut n'être trouvée qu'en période aiguë : invagination intestinale intermittente, migration d'une lithiase biliaire ou urinaire...

Examens complémentaires [30.8-30.10]

Tableau typique de douleurs abdominales fonctionnelles

Aucun examen n'est indiqué de façon systématique. L'enfant doit être suivi par son médecin traitant, et de nouveaux signes amèneraient à passer dans une des catégories suivantes.

Douleurs atypiques

Elles peuvent inciter à réaliser un bilan de débrouillage : numération formule sanguine, bilan inflammatoire et martial, bilan hépatique, lipasémie, voire une échographie abdominale avec examen du tube digestif. Le bénéfice d'un tel bilan est cependant discuté.

Douleurs d'allure organique

L'ensemble des pathologies digestives et extradiigestives, des examens complémentaires et des traitements ne peut être développé ici. La liste des pathologies extradiigestives sera aisément trouvée dans des textes de référence (pathologies urinaire, ovarienne, pulmonaire, neurologique, métabolique, endocrinienne, génétique). Des exemples de situations cliniques et paracliniques typiques sont indiqués dans le **tableau 30.2**.

Douleurs paroxystiques

Selon le tableau clinique, il faut prévoir un bilan à réaliser en période de crise (échographie abdominale, lipasémie, ECBU, cristallurie...).

Conclusion

Les douleurs abdominales chroniques sont très fréquentes chez l'enfant. La première étape de la prise en charge évalue les raisons de la demande de soins pour des douleurs parfois fugaces et peu intenses. La deuxième étape s'attache à distinguer les douleurs d'allure fonctionnelle de celles d'allure organique. Un bilan de débrouillage peut aider dans les cas atypiques. En cas de douleurs d'allure organique, une analyse clinique soigneuse permet d'orienter les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, parmi les multiples étiologies digestives et extradiigestives.

Diarrhées chroniques

Diagnostic

Diagnostic positif

Il est en général évident. Cependant, il est parfois seulement retrouvé à l'interrogatoire, dans certaines étiologies congénitales où le patient considère son transit comme « normal », faute de point de comparaison.

Tableau 30.2 Proposition d'aide au diagnostic dans les douleurs abdominales. Ce tableau indique les principales données à recueillir et leurs résultats possibles dans quelques situations de douleurs abdominales. Seuls les signes les plus typiques sont repris : certains signes non signalés peuvent être présents, certains signes signalés peuvent être absents...

Anamnèse	Fonctionnelles	Gastrite HP	Meckel	Crohn	RCH	Lithiase	Constipation	Lactose	Pancréatite	Maladie périodique	Migraine
Anciennes											
Diurnes											
Nocturnes											
Péri-ombilicales											
En barre											
Épigastriques											
Brèves											
Sans autre signe											
Vomissements											
Cassure poids/taille											
Ictère											
Rectorragies											
Méléna											
Selon l'origine géographique											
Liées à l'alimentation											
Liées au stress											
Liées aux selles											
Fièvre											
Aphtes											
Constipation											
Adolescent											
ATCD familiaux											
Céphalées											
Diarrhée											
Clinique											
Lésions anales											
Fécalomes											
« Cordes coliques »											

Tableau 30.2. Suite

Anamnèse	Fonctionnelles	Gastrite HP	Meckel	Crohn	RCH	Lithiase	Constipation	Lactose	Pancréatite	Maladie périodique	Migraine
Paraclinique											
Hyperleucocytose											
Syndrome inflammatoire											
Hyperlipasémie											
Cholestase											
Anémie											
ANCA											
ASCA											
Scintigraphie Meckel											
Hémocult positif											
Entéro-IRM											
Échographie											
Endoscopie											
ASP											

HP : *Helicobacter pylori* ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; ASCA : anti-*Saccharomyces cerevisiae* ; ASP : radiographie d'abdomen sans préparation.

Diagnostic différentiel

Il faut évoquer la fausse diarrhée des constipés, très fréquente (il existe alors des évacuations de fécalomes ou une encoprésie parfois décrite par pudeur comme une « diarrhée ») : les selles molles, grumeleuses, fréquentes, jaune bouton-d'or de l'enfant allaité ; les selles vertes et molles des nourrissons alimentés par une préparation hydrolysée.

Stratégie du diagnostic, selon l'âge [30.11-30.14]

Diarrhée chronique du nouveau-né

La diarrhée à début néonatal ou précoce est particulière car les maladies congénitales de la digestion, de l'absorption et de l'immunité se révèlent à cette période (voir

chapitres 7 et 8). La notion de consanguinité est fondamentale. Ces diarrhées sont fréquemment rebelles, nécessitant la nutrition parentérale pour mise au repos du tube digestif (« diarrhées graves rebelles » en cas de persistance sous nutrition parentérale exclusive) (fig. 30.1).

Diarrhée chronique du nourrisson et de l'enfant

Chez le nourrisson, le côlon irritable et l'allergie aux protéines du lait de vache occupent la première place (voir chapitres 3, 10, 11, 18 et 19). Ils sont suivis par la maladie cœliaque, et chez l'enfant plus grand, les MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). La mucoviscidose est diagnostiquée par le dépistage néonatal depuis 2002, avec très peu de faux négatifs. L'intolérance au lactose

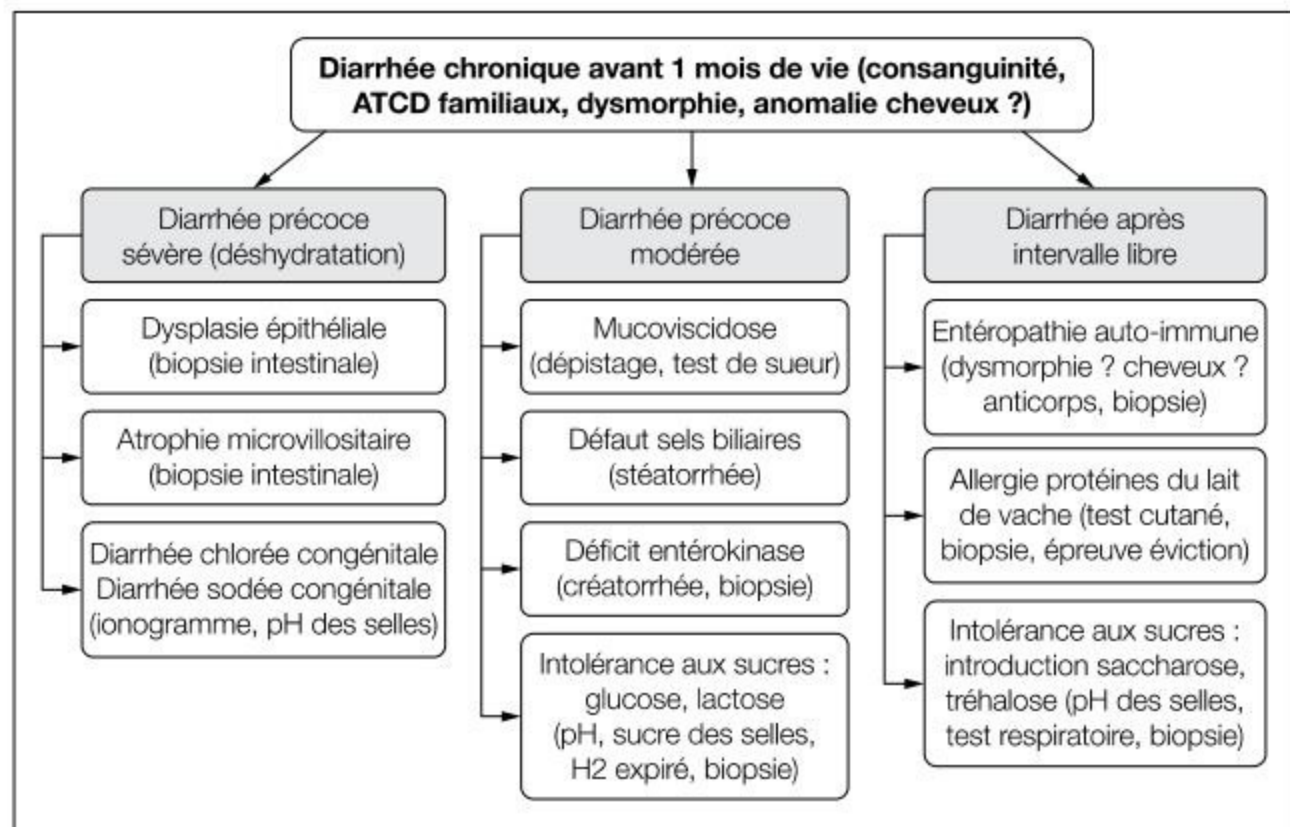


Figure 30.1 Principales causes de diarrhée chronique à début néonatal. Sont indiqués entre parenthèses les principaux éléments diagnostiques.

n'est pas rare, de même que la giardiase. D'autres étiologies sont rares, voire exceptionnelles (fig. 30.2).

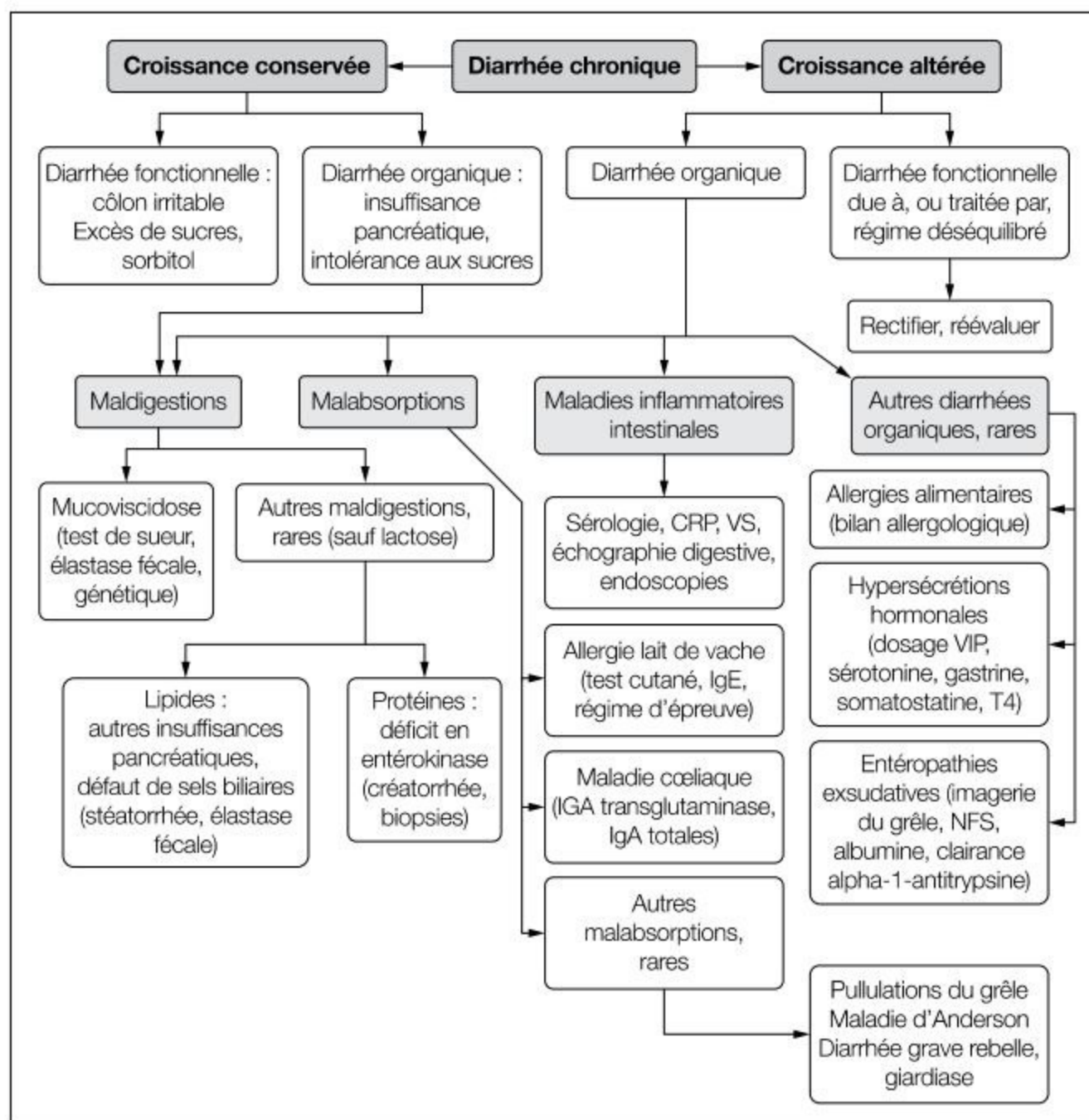
Conclusion

Les causes de diarrhée chronique sont multiples. L'âge, le régime alimentaire, l'examen clinique et l'analyse des courbes de croissance permettent une orientation vers des étiologies spécifiques. Certaines étiologies sont au premier plan : côlon irritable, allergie aux protéines du lait de vache, intolérance au gluten, intolérance au lactose, MICI. Une fois éliminées ces causes classiques, et selon le contexte clinique et biologique, la démarche diagnostique doit envisager de façon systématique toutes les étiologies possibles.

Références

[30.1] Allen K. The vomiting child-what to do and when to consult. *Aust Fam Physician* 2007 ; 36 : 684-7.
[30.2] Tack J, Blondeau K, Boecxstaens V *et al.* Review article: the pathophysiology, differential diagnosis and management of rumination syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 782-8.

[30.3] Otjen JP, Iyer RS, Phillips GS *et al.* Usual and unusual causes of pediatric gastric outlet obstruction. *Pediatr Radiol* 2012 ; 42 : 728-37.
[30.4] Wilne S, Koller K, Cillier J *et al.* The diagnosis of brain tumor in children: a guide to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumor. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 534-9.
[30.5] Li B, Lefevre F, Chelimsky GG *et al.* North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 379-93.
[30.6] Baber KF, Anderson J, Puzanovova M *et al.* Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 : 299-302.
[30.7] Carson L, Lewis D, Tsou M *et al.* Abdominal Migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011 ; 51 : 707-12.
[30.8] Noe JD, Li Bu. Navigating recurrent abdominal pain through clinical clues, red flags, and initial testing. *Pediatr Ann* 2009 ; 38 : 259-66.
[30.9] Mouterde O. Douleurs abdominales chroniques. In : Chevallier B, Armengaud JB, Mahé E, eds. *Le livre de l'interne en pédiatrie*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2007 : 229-33.



Sont indiqués entre parenthèses les principaux éléments diagnostiques.

Figure 30.2. Étiologies des diarrhées chroniques du nourrisson et de l'enfant.

[30.10] Williams SE, Smith CA, Bruehl SP *et al.* Medical evaluation of children with chronic abdominal pain: impact of diagnosis, physician practise orientation, and maternal trait anxiety on mothers response to the evaluation. *Pain* 2009 ; 146 : 283-92.

[30.11] Chouraqui JP. Diarrhées chroniques et malabsorption. *In* : Bourrillon A, ed. *Pédiatrie pour le praticien*. Paris : Masson, 2011 : 356-65.

[30.12] Piloquet H. Pas à pas en pédiatrie. Diarrhées chroniques. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 (hors série 3) : 30-1.

[30.13] Garrett C, Israel Z, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev* 2012 ; 33 : 207-18.

[30.14] Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 649-61.